

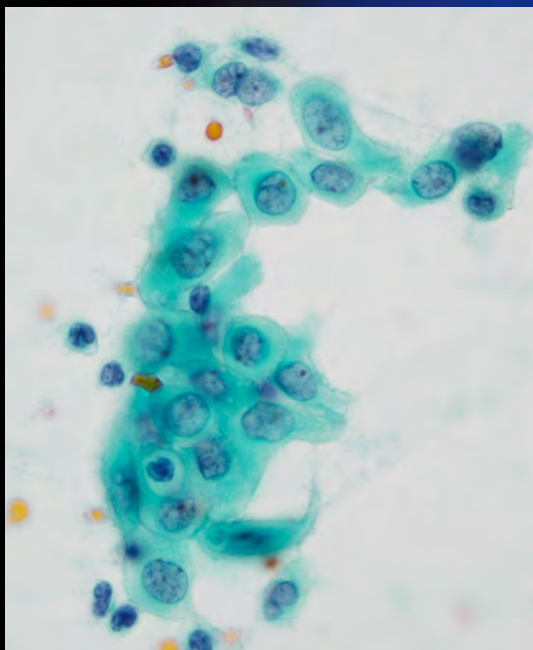
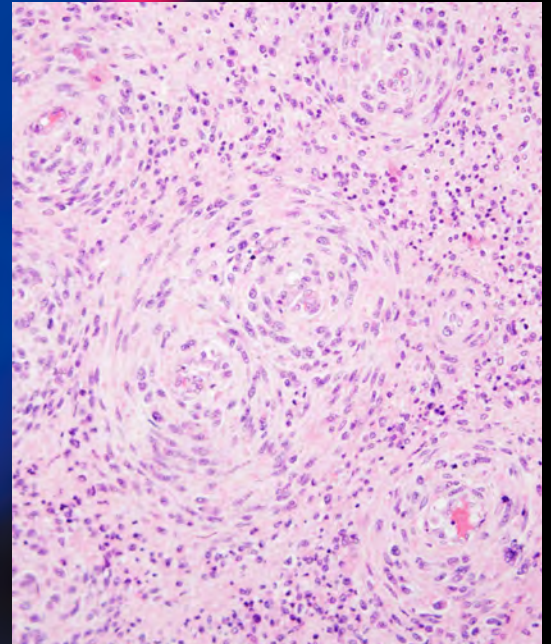
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第55卷 第2号 平成28年3月

# 日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL  
OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF CLINICAL  
CYTOLOGY



公益社団法人  
日本臨床細胞学会

<http://www.jscc.or.jp/>

Vol.55 No. **2**  
Mar. 2016



目 次

編集委員巻頭言.....三上 芳喜

〈症 例〉

前眼房水に浸潤した節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の 1 例  
.....岡山大学病院病理部 那須 篤子・他 (89)

肺動脈肉腫の 1 例  
.....がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 星 利良・他 (94)

Signet ring cell 様細胞の出現を伴う intraductal papillary mucinous neoplasm の 1 例  
.....社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 長山 大輔・他 (100)

中間型松果体実質腫瘍の 1 例  
.....久留米大学病院病理診断科病理部 安倍 秀幸・他 (107)

耳下腺に発生した mammary analogue secretory carcinoma の 1 例  
——形態的特徴と鑑別診断を中心に——  
.....岡山大学病院病理部 那須 篤子・他 (112)

術中胸水細胞診で診断に苦慮した胸腺原発非定型的カルチノイドの 1 例  
.....国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科 今村 彰吾・他 (117)

腹水中にセルトリ細胞様腫瘍細胞および異所性成分由来の細胞を認めた  
進行セルトリ・ライディッヒ細胞腫の 1 例  
.....東北大学医学部産科学婦人科学分野 重田 昌吾・他 (123)

投稿規定.....(129)

編集委員会.....(136)

—————\*—————

〈表紙写真〉

肺動脈肉腫

(左: パパニコロウ染色, 右: H-E 染色) (星 利良・他, 左: Photo. 2b, 96 頁, 右: Photo. 3d, 97 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Yoshiki Mikami

### *Clinical Articles*

- A case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type that infiltrated in aqueous humor  
Atsuko Nasu, et al. (Dept. of Path., Okayama Univ. Hosp., Okayama) .....( 89 )
- Imprint cytology of pulmonary artery sarcoma—A case report—  
Rira Hoshi, et al. (Dept. of Cytol., Cancer Inst. Hosp., Japanese Foundation of Cancer Research, Tokyo) .....( 94 )
- Cytopathological findings of an intraductal papillary mucinous neoplasm with the appearance of signet ring cell-like cells  
Daisuke Nagayama, et al. (Dept. of Path. and Cytol., St. Mary's Hosp., Fukuoka) .....(100)
- Cytological findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation—A case report—  
Hideyuki Abe, et al. (Dept. of Diagn. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka) .....(107)
- Mammary analogue secretory carcinoma of parotid gland—A case report—  
Atsuko Nasu, et al. (Dept. of Path., Okayama Univ. Hosp., Okayama) .....(112)
- A case of a thymic atypical carcinoid diagnosed with intraoperative pleural lavage cytology  
Shogo Imamura, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med., National Hosp. Org. Kyushu Cancer Center, Fukuoka) .....(117)
- An advanced Sertoli-Leydig cell tumor with positive peritoneal cytology—A case report—  
Shogo Shigeta, et al. (Dept. of Obstet. and Gynec., Tohoku Univ. School of Med., Miyagi) .....(123)
- Notice to contributors.....(129)

### *Cover Photo*

Pulmonary artery sarcoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Rira Hoshi, et al., Left : Photo. 2b, p96, Right : Photo. 3d, p97)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Yoshiki Mikami

# 三 上 芳 喜

熊本大学医学部附属病院病理部・病理診断科

### ▶ 技術革新と症例報告



この冬は九州・沖縄まで寒波が押し寄せ、1月25日には私が在住する熊本の地にも5年ぶりに雪が降り、日中に溶けた雪が夜間に凍結するため一見して路面が濡れたように見える“ブラックアイスバーン”とよばれる珍しい現象が、九州で起こりました。冬の峠は越えましたが、春が感じられるようになるまでもう暫く時間がかかりそうです。

さて、先に行われた中央社会保険医療協議会（平成28年2月10日）による平成28年度医科診療報酬に関する答申では注目すべき改定事項がありました。その一つがセルブロック法を用いた細胞診に860点が付与されたことです。LBC法の導入とあわせ、臨床の現場における細胞診の役割が重要度を増している中で歓迎すべき改定であり、今後の推移に注目していきたいところです。数少ない検体からいかにして多くの情報を得るかということは、形態観察をベースに発展してきた細胞診をより価値あるものとしていくために私たちに課せられた大きなテーマといえます。したがって、これを可能にする技術革新に目を向けていくことはとても大切であると感じる今日この頃です。

本雑誌55巻2号では症例報告が7編掲載されています。

星（がん研究会有明病院）らは、肺動脈肉腫 pulmonary artery sarcoma の捺印細胞診で上皮様結合を示す単調な多辺形の小型細胞が厚みのある細胞質を有し、核の偏在と細胞質内空胞を示すことを報告しています。これらの細胞は、日常の診断業務の中ではまれな腫瘍である肺動脈肉腫よりは頻度の高い肺癌に由来する細胞との判別を要するものですが、核異型に乏しいためにこれが反応性増殖と判断されたという経験は、この腫瘍が過小評価される可能性があることを示しています。

那須（岡山大学病院）らは、前眼房水細胞診で腫瘍細胞の浸潤が確認された節外性NK/T細胞リンパ腫（鼻型）の症例において、異型リンパ球様細胞がLBC法で核の伸長と切れ込みを示すほか、Hand mirror cells（手鏡様細胞）として出現することを記載し、検体量が僅少であったにもかかわらず、免疫細胞化学染色により前眼房水中の細胞がCD3ε、CD56陽性、ISHによりEBER陽性であることを確認し、LBC法の有用性を報告しています。同じく那須らは耳下腺に発生したmammary analogue secretory carcinoma（MASC）では乳頭状構造を示す細胞集塊、ライトグリーン淡染性で豊富な細胞質を有し、弱い結合性を示す細胞集塊、がみられ、これらを構成する腫瘍細胞の細胞質内小空胞の貯留物質がヘマカ





ラー®染色で異染性を示すことを報告しています。この所見は MASC と腺房細胞癌、低悪性度篩状嚢胞腺癌との鑑別に有用である可能性があり、注目に値するものです。

安倍（久留米大学病院）らは、中間型松果体実質腫瘍 pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) の圧挫細胞診所見を報告しています。この症例では神経基質を背景に出現する疎な結合性を示す細胞集塊が認められ、異型に乏しい腫瘍細胞が粗顆粒状の核クロマチンを示していたほか、Ki-67 標識率が5%であったことを報告しています。考察のなかで著者らは、松果体細胞腫 pineocytoma との鑑別のために Ki-67 免疫細胞化学を積極的に行うべきであると述べていますが、細胞診検体を用いた Ki-67 標識率の評価に基づいて松果体腫瘍のグレード評価を行うことの意義については検証の余地があり、両腫瘍における出現細胞量、あるいは細胞密度についても比較検討をいただきたいところです。

今村（九州がんセンター）らは、術中胸水細胞診において胸腺原発非定型的カルチノイドと小細胞癌との判別が困難となりえることを指摘しています。両者の鑑別は生検による組織診でもときに困難であることが知られており、現実的な問題であるといえます。カルチノイドでは核状の腫瘍細胞の集塊が出現し、核の大小不同、核形不整がみられることがありますが、著者らは核の相互圧排像 nuclear molding がみられず、核クロマチンパターンが粗顆粒状であることが、小細胞癌との鑑別において重要であることを述べています。

長山（聖マリア病院）らは、印環細胞様細胞の出現が腭管内乳頭粘液性腫瘍の特徴的所見の一つで、浸潤の有無にかかわらず高度の粘液産生能を反映していることを指摘しています。このような細胞が通常型の浸潤性腭癌で認められるのか否か、認められるとすればどの程度の頻度で出現するのか、について興味があるところです。

重田（東北大学）らは、腹水中にセルトリ細胞様細胞が出現した卵巣セルトリ・ライディッヒ細胞腫を報告しています。この腫瘍は実地臨床において遭遇することは非常にまれで、細胞像に関する報告もきわめて少ないことから、本論文は貴重な症例報告であるといえます。著者らは類円形あるいは不整形で、大小不均一な核を有する N/C 比の高い細胞で構成される乳頭状あるいは篩状構造を示す集塊が認められたほか、淡明な細胞質を有する細胞、粘液空胞を有するとみられる細胞が混在しており、腫瘍細胞が免疫細胞化学的にアンドロゲン受容体、17-beta HSD type 5, インヒビン, カルレチニン陽性であったことを報告しています。この結果から、免疫細胞化学が診断に有用であることが示されていますが、近年この腫瘍では *DICER1* 遺伝子変異が生じていることが明らかになっていることから、*FOXL2* 遺伝子変異を特徴とする顆粒膜細胞腫との鑑別とあわせ、性索間質性腫瘍の診断確定に遺伝子検索が寄与するようになることも予想されます。

症例報告における詳細かつ正確な細胞像の記載と問題提起は私たちにとって貴重な情報を提供し、多数症例を集積した臨床病理学的・細胞学的研究の契機となりえるものです。また、これをもとにして、技術革新によって私達が現在手にしている、あるいは近い将来手にすることが期待される新しいツールを細胞診断学に応用する方法を考えていくことは、この専門領域をより高度で洗練されたものにしていくための鍵になるものです。その意味で、症例報告が満載の本雑誌の果たす役割はより重要度を増していくと私は考えています。

## 症 例

## 前眼房水に浸潤した節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型の 1 例

那須 篤子<sup>1)</sup> 市村 浩一<sup>1)</sup> 畠 榮<sup>2)</sup> 柳井 広之<sup>1)</sup>  
 藤田 勝<sup>1)</sup> 濱田 香菜<sup>1)</sup> 田中 健大<sup>1)</sup> 吉野 正<sup>3)</sup>

岡山大学病院病理部<sup>1)</sup>, 川崎医科大学附属川崎病院病理科<sup>2)</sup>,

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍病理<sup>3)</sup>

背景：前眼房水に浸潤した節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 (extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, 以下 ENKL) の 1 例を経験したので細胞所見を中心に報告する。

症例：50 歳代, 男性. 発熱, 食思不振, 全身倦怠感を主訴として他院を受診. 肝生検にて, ENKL, Stage IVB と診断され, 当院を紹介受診. その後, 左前眼房の混濁があり, 前眼房水の細胞診が施行された. 検体量が少量なため Cyto Rich® を用いて液状化検体細胞診 (liquid based cytology, 以下 LBC 法) で標本を作製した. 標本には長く伸びた核を有し, 核の切れ込みなどの異型を示すリンパ球様細胞が多く認められた. また細胞質の一方が突起様に伸びた hand mirror 様の形態を呈した細胞も観察された. 肝生検, 骨髄 clot section の免疫組織化学的検索で CD3ε, CD56 が陽性, ISH で EBER が陽性であり, 前眼房水検体の免疫細胞化学的検索でも同様の結果であったため ENKL の浸潤と診断した.

結論：ENKL の細胞は細胞診形態で Hand mirror cell として出現することがある. ENKL の診断は, 免疫染色とあわせて総合的に判断することが必要であり, LBC 法はそのために有効であった.

**Key words** : Aqueous humor, Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, Hand mirror cell, Liquid based cytology, Case report

## I. はじめに

眼科領域への悪性リンパ腫の浸潤は少なく, 浸潤を認め

A case of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type that infiltrated in aqueous humor

Atsuko NASU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kouichi ICHIMURA<sup>1)</sup>, M. D., Sakae HATA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroyuki YANAI<sup>1)</sup>, M. D., Masaru FUJITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kana HAMADA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takehiro TANAKA<sup>1)</sup>, M. D., Tadashi YOSHINO<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Okayama University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

<sup>3)</sup>Department of Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

論文別刷請求先 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2の5の1 岡山大学病院病理部 那須篤子

平成 26 年 9 月 3 日受付

平成 27 年 12 月 1 日受理

たととしてもその多くは結膜, 硝子体で, 前眼房水への浸潤はまれである. また, 浸潤症例の多くは B 細胞性リンパ腫で, 節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型 (以下 ENKL) は非常にまれである<sup>1)</sup>. 今回われわれは, 左前眼房水の微量の検体より, 液状化検体細胞診 (liquid based cytology, 以下 LBC 法) を使用して免疫染色と *in situ* hybridization (以下 ISH) をあわせて判定しえた ENKL の 1 例を経験したので報告する.

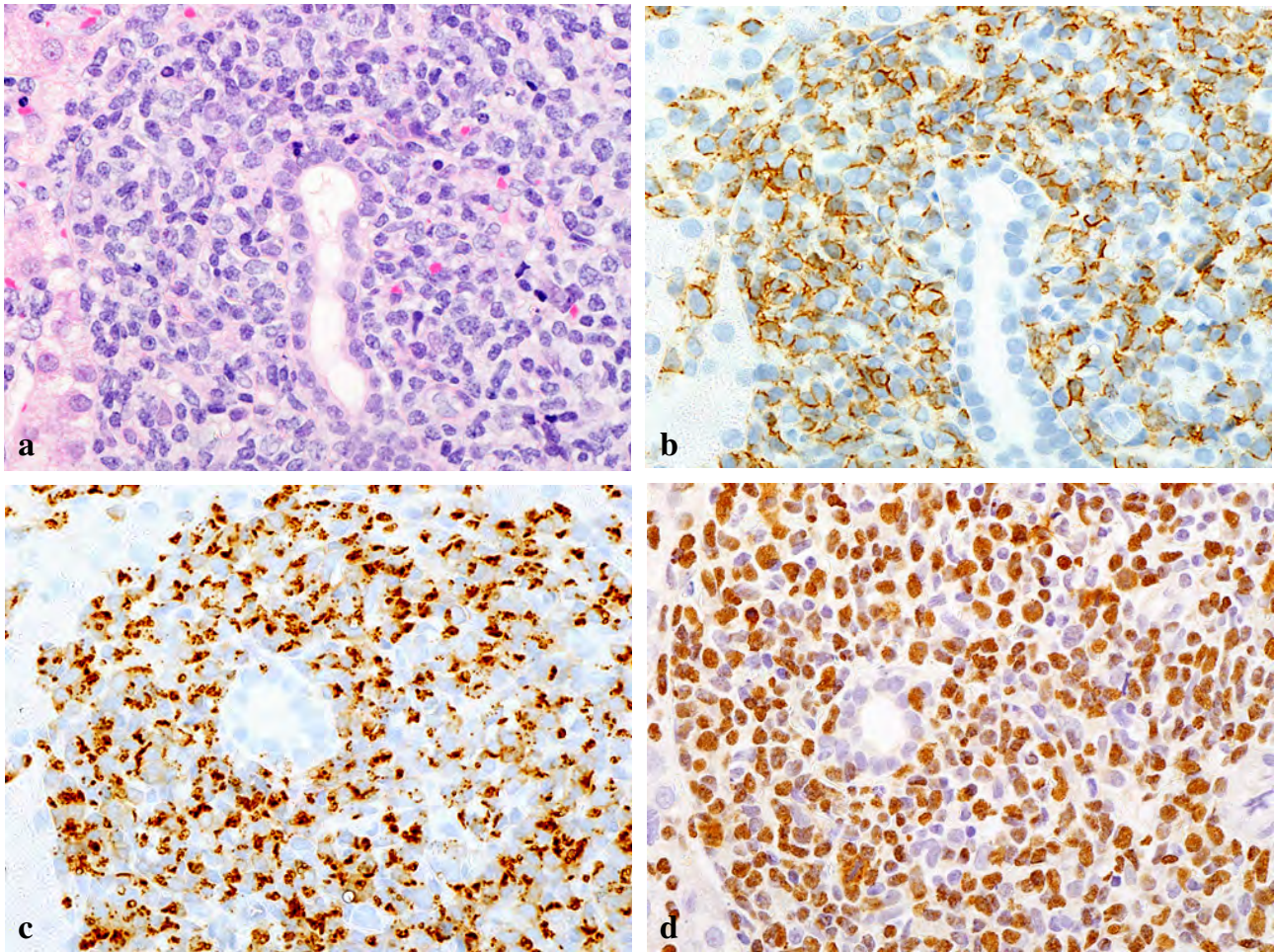
## II. 症 例

患者：50 歳代, 男性.

家族歴・既往歴：特記事項なし.

現病歴：発熱, 食思不振, 全身倦怠感を主訴として近医を受診したところ, 腹部超音波検査で肝脾腫を指摘され, 他院紹介となった. 受診時の血液検査で AST および ALT が上昇しており急性肝炎の疑いとして対症療法を受けてい





**Photo. 1** Histological and immunohistochemical findings of the liver  
 (a) Lymphocytes with round nuclei and sparse cytoplasm (HE staining,  $\times 40$ ). The tumor cells are positive for CD56 (b) and TIA-1 + Granzyme B (c) (immunohistochemical staining,  $\times 40$ ), and also EBER (d) (*in situ* hybridization,  $\times 40$ ).

たが症状が改善しないため、精査したところ腹部 CT で肝周囲、傍大動脈リンパ節の腫大、肝脾腫がみられ、sIL-2R が 3551 U/ml と上昇していた。悪性リンパ腫を疑い、肝生検を施行したところ、門脈域を中心として中型から大型で多彩な形態を示すリンパ球が増殖しており、免疫組織化学的検索でこれらの細胞は CD3 $\epsilon$ 、CD56、TIA-1 + Granzyme B が陽性であり、ISH で EBER も陽性であった (Photo. 1, Table 1)。以上の所見から ENKL, Stage IV B と診断された。当院紹介となり化学療法、同種骨髄移植を受けたが、移植後 50 日で骨髄に再発が確認された。再度化学療法の後、haplo ミニ移植が行われた。同移植後約 2 ヶ月で霧視が出現し、眼科を受診したところ左前房蓄膿を認めたため、診断目的で前眼房水穿刺検体の細胞診が行われ、ENKL の浸潤と診断された。その後、画像的に中枢神経および網膜への浸潤が確認された。

**Table 1** Results of immunohistochemistry and *in situ* hybridization

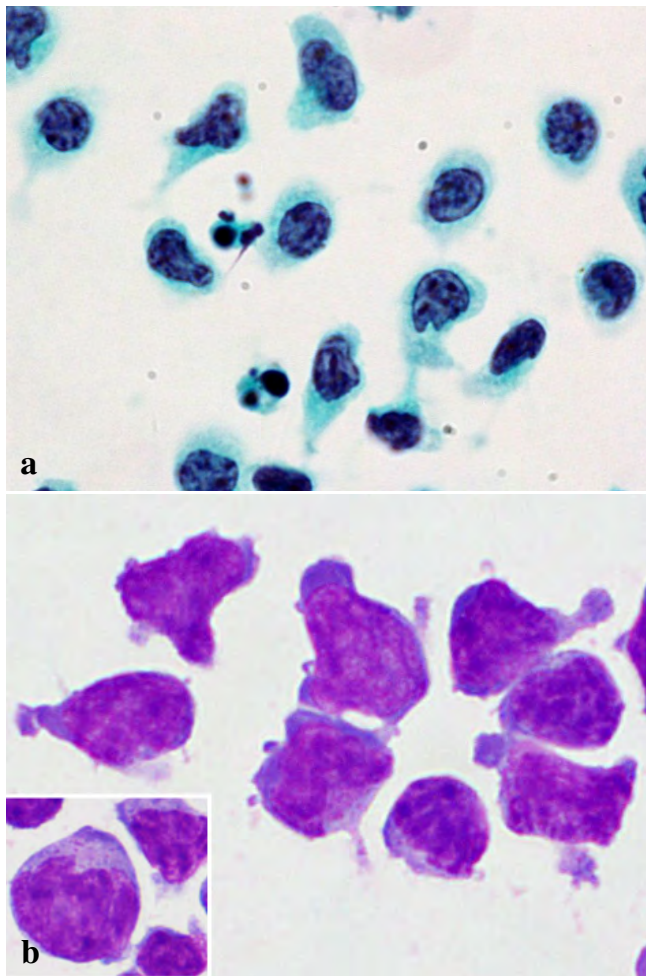
Antibody	Liver	Bone marrow
CD3 $\epsilon$	+	+
CD4	-	ND
CD5	-	ND
CD8	-	ND
CD20	-	ND
CD56	+	+
TIA-1 + Granzyme B*	+	ND
EBER <i>in situ</i>	+	+

ND : Not done, \*Cocktail antibody

### III. 細胞学的所見

約 1 ml の前眼房水が採取されたため、検体に細胞保存液 (Cyto Rich<sup>®</sup>) を加え、LBC 法にて標本を作製した。標本に





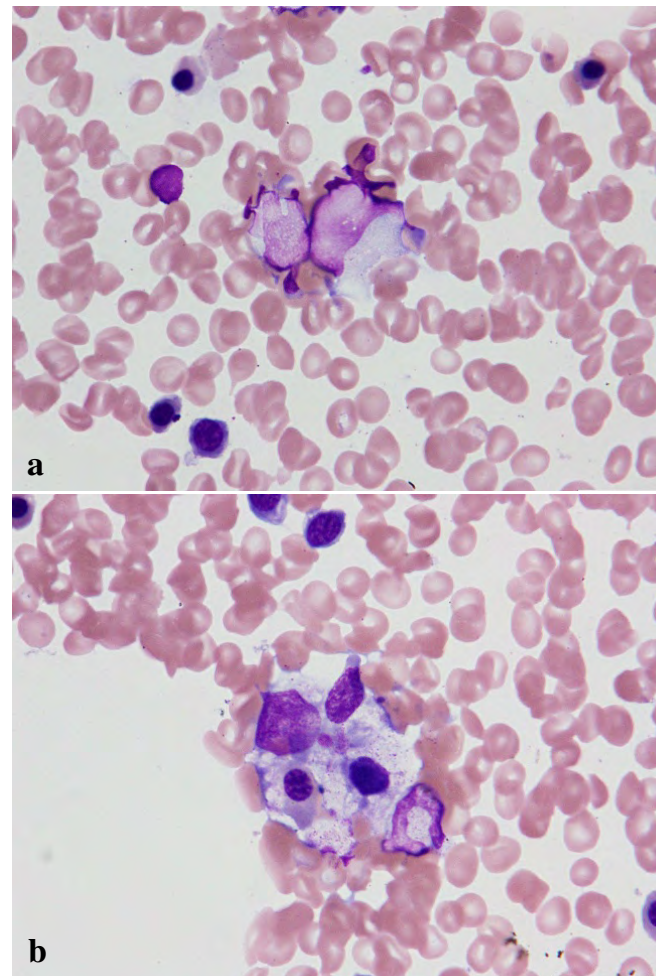
**Photo. 2** Cytological findings

Atypical lymphocytes are present. The lymphocytes have a long and cleaved nuclei, with narrow elongation of the cytoplasm on one side, and azurophilic granules within the cytoplasm, giving a hand mirror like appearance (a : Pap. staining,  $\times 200$ , b : Hemacolor<sup>®</sup> staining,  $\times 100$ ).

は多くのアポトーシスを背景に多数の異型リンパ球が認められた。これらの細胞の多くは細長く伸びた核を有し、核の切れ込みが認められた (Photo. 2)。一部の細胞には好酸性の核小体がみられた。また、アズール顆粒と一方の細胞質が核の長軸方向に突起様に伸びて手鏡状の形態を示す、いわゆる“hand mirror cell (以下 HMC)”が腫瘍細胞と考えられる細胞の約 50%に観察された (Photo. 2)。骨髓塗抹標本ではアズール顆粒と血球貪食像が少数みられた (Photo. 3)。

#### IV. 免疫細胞化学所見

腫瘍細胞は免疫染色で CD3 $\epsilon$ , CD56 陽性, CD20 陰性で



**Photo. 3** Bone marrow smear findings

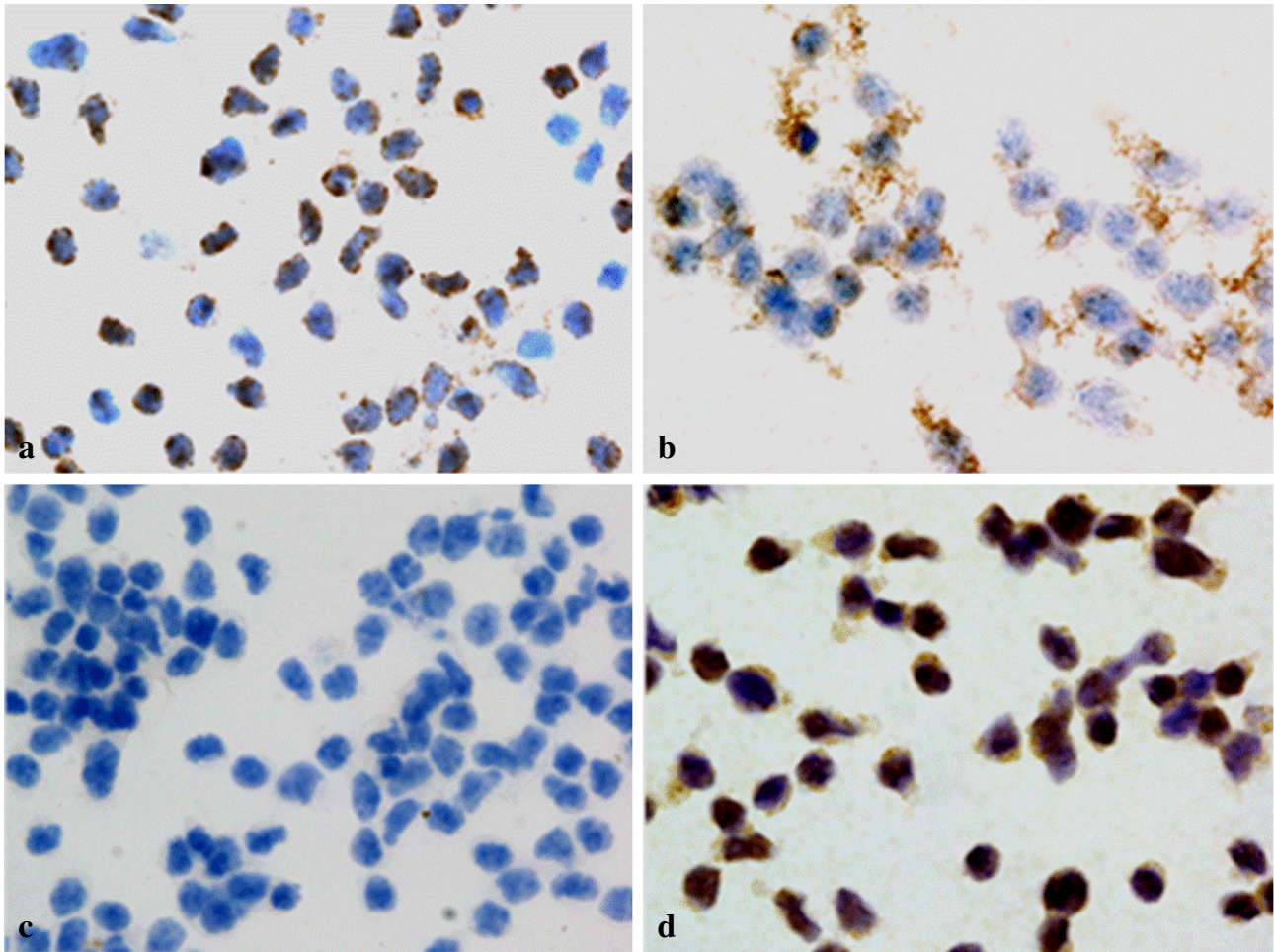
Azurophilic granules are present in the cytoplasm (a : Giemsa staining,  $\times 100$ ). Hemophagocytosis is seen in the cytoplasm (b : Giemsa staining,  $\times 100$ ).

あり, ISH で EBER が陽性であった (Photo. 4)。以上の所見から ENKL の浸潤と診断した。

#### V. 考 察

ENKL は, アジア, 中南米に多く, 欧米に少ない<sup>2)</sup>。日本ではリンパ腫の 2% 前後を占め, 男性に多いとされている<sup>2)</sup>。ENKL は, 上気道 (鼻腔, 鼻咽頭, 副鼻腔, 口蓋) に好発し, なかでも鼻腔に生じることが多い<sup>2)</sup>が, 本例では鼻腔には認められなかった。本例は肝脾腫を指摘され, 肝生検で ENKL と診断されたことにより臨床的に肝臓原発とされた。その他の節外領域として皮膚, 軟部組織, 胃腸管, 睾丸などに発生した症例が報告されている<sup>2)</sup>。ENKL は, 節外臓器に浸潤するという臓器特異的な傾向がある<sup>2)</sup>。浸潤形態は血管中心性で, 血管壁への浸潤を示すため血管壁





**Photo. 4** Immunocytochemical findings of aqueous humor

Tumor cells are positive for CD3 $\epsilon$  (a) and CD56 (b) and negative for CD20 (c) (immunocytochemical staining,  $\times 100$ ). ISH of the tumor cells showing positive results for EBER-1 in the nuclei (d : *in situ* hybridization,  $\times 100$ ).

の破壊，血栓形成や広範な壊死をきたすことが多い<sup>2)</sup>が，本例では血管壁への浸潤や壊死はみられなかった。

眼科領域における悪性リンパ腫の浸潤は，ほとんどがB細胞性リンパ腫である<sup>1)</sup>。小児では，lymphoblastic lymphoma の浸潤があり，成人例では，結膜に腫瘤を形成する marginal zone B-cell lymphoma of MALT type を除くと，ほとんどが diffuse large B-cell lymphoma の浸潤である<sup>1)</sup>。まれに，mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, B-cell chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma などがある<sup>1)</sup>。また，眼科領域へ浸潤する ENKL の多くは眼窩内組織への浸潤であり，眼球内に浸潤する症例は少ない。眼球内に浸潤した ENKL の診断は硝子体の検体でなされることが多く，前眼房水検体が診断に結びついた症例はきわめて少ない。Kase ら<sup>3)</sup>は ENKL 患者の前眼房水中に異型リンパ球を観察し，southern blot 法で EBV DNA を検出した。また，Yoo ら<sup>4)</sup>も

前眼房水中に異型リンパ球がみられた ENKL の症例を報告しているが，細胞所見の詳細は記載されていない。

症例数は少ないが，体腔液に腫瘍細胞が出現した ENKL の症例もあり，心外膜液，胸水，腹水の漿液性渗出液中に認められた ENKL の症例では，核異型を示す中型～大型の腫瘍細胞が混在し，共通して壊死やアポトーシスがみられると報告されている<sup>5,6)</sup>。

本例でも多くのアポトーシスを背景に多数の異型を呈したリンパ球が認められた。本例では，細胞質が核の長軸方向に突起様に伸びた，いわゆる HMC が大部分を占めていた。HMC は，手鏡形の形態をした細胞で，1931年 Lewis が組織培養中のリンパ球で手鏡形の形態をした細胞を“pseudopod”と表現していたものである<sup>7)</sup>。HMC の特徴的な形態は，リンパ球の運動能と関係があるといわれている<sup>8)</sup>。HMC は 1936年，Rich ら<sup>9)</sup>によって報告されて以来，正常リンパ節，伝染性単核球症，慢性および急性リンパ性

白血病, 悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などで散発的に報告されている。HMC 自体の疾患の特異性は低く, ENKL 以外のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫にも HMC が出現することもある<sup>10)</sup>。HMC の形態を呈する細胞は塗抹標本作製時の人工産物との鑑別が必要であり, 突起が塗抹方向と同一方向に伸びている場合は人工産物として考えるべきである<sup>9)</sup>。過去の報告例では 40% 以上の細胞が HMC の形態を示すものが HMC leukemia あるいは HMC lymphoma とされている<sup>11,12)</sup>。

悪性リンパ腫が臨床的に疑われている場合に形態的特徴のみで確定診断にいたることは通常困難であり, 確定診断には免疫細胞化学的検索が必須である。ENKL は基本的に EB ウイルスの関与が認められ, 多くが CD56 陽性であり NK 細胞リンパ腫と考えられている<sup>2)</sup>。今回の検体のように微量な前眼房水からは一般的な標本作製法では作製標本の枚数に限りがある。このような場合でも LBC 法を用いることで CD3, CD56, EBER の検索が可能となり, 本例においては, 細胞診検体で ENKL の診断を行うことができた。微量の検体しか採取することができない前眼房水や髄液細胞診に積極的に LBC 法を応用することで, 細胞検体での最終診断が可能になると考えられた。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 53 回日本臨床細胞学会春期大会 (2012 年 6 月, 千葉) にて発表した。

謝辞 本例に際し, EBER *in situ* hybridization をしていただいた岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍病理 岡部 睦さんに深謝いたします。

## Abstract

**Background** : Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKL), is a rare subtype of malignant lymphoma. We describe the cytological findings of ENKL cells that appeared in the aqueous humor.

**Case** : A male in his 5th decade of life who was diagnosed as having ENKL was referred to our hospital for systemic therapy. Ophthalmic examination revealed turbid aqueous humor in the anterior chamber of the left eye. A cytological specimen was prepared by the liquid-based cytology (LBC) method. Atypical lymphocytes with cleaved nuclei and elongated cytoplasm on one side were observed, appearing like "hand-

mirror cells". Immunocytochemical analysis showed positive staining of the tumor cells for CD3 and CD56. *In situ* hybridization (ISH) analysis of the cytological specimen revealed a positive result for EBER-1. These phenotypes were identical to those in the histopathology specimens.

**Conclusion** : Tumor cells of ENKL can appear as hand-mirror cells in cytological specimens. Immunocytochemistry and ISH are necessary to make a final diagnosis. We can perform these studies even in small-volume specimens obtained by the LBC method, as in this case.

## 文 献

- 1) Ramon, L., Oscar, J., Narsing, A. Tumor of the eye and ocular adnexa. Washington, D. C. : Armed Forces Institute of Pathology ; 2006. 30-31.
- 2) 吉野 正, 中峯寛和, 岡本昌隆, 新津 望. 悪性リンパ腫 臨床と病理—WHO 分類 (第 4 版) に基づいて—. 東京: 先端医学社 ; 2009. 380-395.
- 3) Kase, S., Namba, K., Kitaichi, N., Ohno, S. Epstein-Barr virus infected cells in the aqueous humour originated from nasal NK/T cell lymphoma. Br J Ophthalmology 2006 ; 90 : 244-245.
- 4) Yoo, H., Kim, Y., Jung, K., Lee, J., Lee, J. Intraocular involvement of a nasal natural killer T-cell lymphoma : a case report. Korean J Ophthalmology 2012 ; 26 : 54-57.
- 5) Su, X. Y., Huang, J., Jiang, Y., Tang, Y., Li, G. D., Liu, W. P. Serous effusion cytology of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cytopathology 2012 ; 23 : 96-102.
- 6) Sakata, K., Okazaki, I., Ito, T., Nakamura, S. Extranodal NK/T-cell lymphoma of nasal type primarily presenting with pericardial effusion. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 279-282.
- 7) Lewis, W. H. Locomotion of lymphocytes. Bull Johns Hopkins Hosp 1931 ; 49 : 29-36.
- 8) Mcfarland, W. Microspikes on the lymphocyte uropod. Science 1969 ; 163 : 818-820.
- 9) Rich, A. R. The differentiation of myeloblasts from lymphoblasts by their manner of locomotion. Bull Johns Hopkins Hosp 1936 ; 65 : 291-310.
- 10) 三宅康之, 大杉典子, 清水道生, 福屋 崇, 廣川満良. 捺印標本にて Hand-Mirror Cell が出現した左眼瞼悪性リンパ腫の一例. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 1147-1148.
- 11) Glassy, E. F. Hand-mirror cell leukemia, Report of nine cases and a review of the literature. Am J Clin Pathol 1980 ; 74 : 651-656.
- 12) Smith, E. R. Hand-mirror cell variant of B-cell lymphoma with hypercalcemia. Arch Inter Med 1986 ; 146 : 2273-2274.



## 症 例

## 肺動脈肉腫の 1 例

星 利良<sup>1)</sup> 元井 紀子<sup>1,2,4)</sup> 古田 則行<sup>1)</sup> 小松 京子<sup>1)</sup>  
 柳谷 典子<sup>1,3)</sup> 杉山 裕子<sup>1)</sup> 石川 雄一<sup>1,2,4)</sup> 宝来 威<sup>1,3)</sup>

がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>,  
 がん研究会有明病院呼吸器内科<sup>3)</sup>, がん研究会がん研究所病理部<sup>4)</sup>

背景：肺動脈肉腫はまれな疾患で，術前に確定診断が得られにくく，その細胞学的特徴は明確にされていない。

症例：50 歳代，男性．持続する咳嗽を主訴に当院受診．画像上，左下葉に結節があり，原発性肺腫瘍の疑いにて左下葉切除術および縦隔リンパ節郭清が施行された．摘出材料の捺印細胞診標本では，小型単調な腫瘍細胞が上皮様結合を有する細胞集塊として認められた．腫瘍細胞は多辺形が主体で，厚みのある細胞質を有し，核は類円形で，一部に核偏在性が認められた．また，細胞質内および核内空胞が目立った．腺癌を疑ったものの，核異型に乏しく反応性増殖細胞と考えた．組織学的には紡錘形の腫瘍細胞が肺動脈内から周囲組織，リンパ節に浸潤増殖した肺動脈肉腫と診断された．

結論：本症例での肺動脈肉腫の捺印細胞所見は，比較的異型に乏しい上皮様異型細胞に細胞質内および核内空胞が見出されることが特徴的であると考えられた．

**Key words** : Pulmonary artery sarcoma, Mural sarcoma, Morphology, Imprint cytology, Case report

## I. はじめに

肺動脈肉腫はまれな肺の高悪性度非上皮性腫瘍である<sup>1)</sup>．その多くは肺動脈本幹から発生し，血管腔内に腫瘤を形成して血管走行に沿って進展することが特徴とされる<sup>1,2)</sup>．発見時の平均年齢は 50 歳前後で，やや女性に多

い<sup>1,2)</sup>．本腫瘍の予後は不良で外科的切除のみが有効とされ，完全切除例の 5 年生存率は約 40% であるが，完全切除不能例の予後では 1 年以内である<sup>2)</sup>．このため，早期発見による完全切除が非常に重要だが，しばしば診断が遅れ，報告例の約 6 割が剖検時に発見されている<sup>1,2)</sup>．近年，診断手法の向上により，術前に確定診断がなされた例が少数報告されている<sup>3,4)</sup>．しかし，いずれも生検組織診での診断であり，詳細な細胞学的所見についての報告はない．今回，肺摘出材料の捺印細胞診にて肺原発の肺動脈肉腫の 1 例を経験したので，細胞学的所見を中心に報告する．

## II. 症 例

患 者：50 歳代，男性．

主 訴：咳嗽．

既往歴：右下肢静脈瘤手術．

喫煙歴：なし．

家族歴：祖父，原発不明癌．

現病歴：持続する咳嗽を主訴に近医受診，左肺腫瘤を指

Imprint cytology of pulmonary artery sarcoma—A case report—  
 Rira HOSHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Noriko MOTOI<sup>1,2,4)</sup>, M. D., Noriyuki  
 FURUTA<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Kyouko KOMATSU<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A.  
 C., Noriko YANAGITANI<sup>1,3)</sup>, M. D., Yuko SUGIYAMA<sup>1)</sup>, M. D., F. I. A.  
 C., Yuichi ISHIKAWA<sup>1,2,4)</sup>, M. D., Takeshi HORAI<sup>1,3)</sup>, M. D., M. I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Cytology, <sup>2)</sup>Department of Pathology, <sup>3)</sup>Department  
 of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese  
 Foundation of Cancer Research

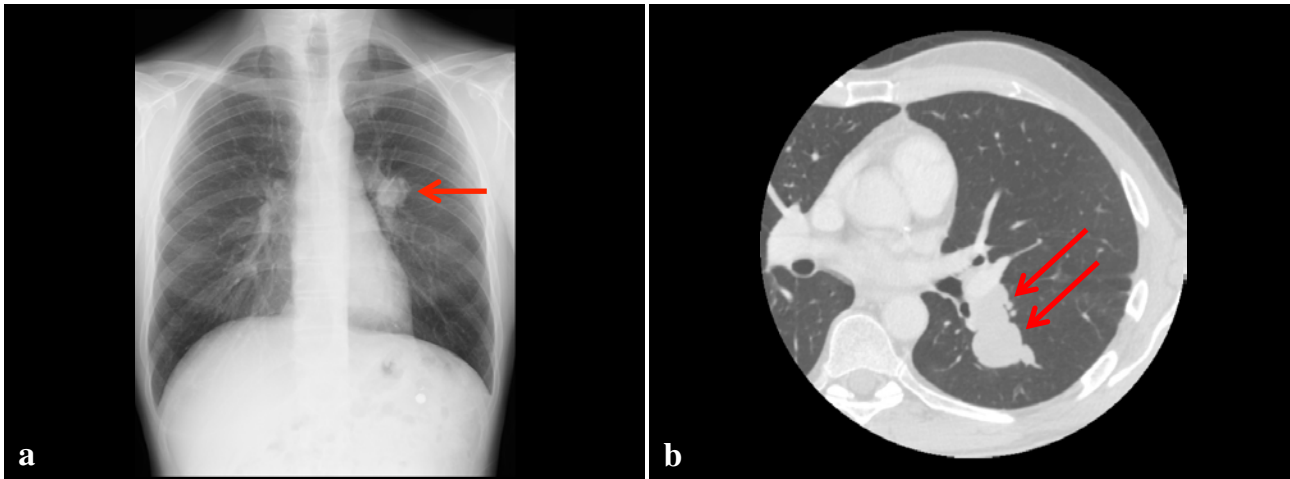
<sup>4)</sup>Division of Pathology, the Cancer Institute, the Japanese Founda-  
 tion for Cancer Research

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明 3 の 8 の 31 がん  
 研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 星 利良

平成 27 年 4 月 28 日受付

平成 27 年 12 月 6 日受理





**Photo. 1** Imaging findings

a : A chest X-ray showing the lesion in the left lung hilum region (an arrow).

b : Chest computed tomographic image showing a well-circumscribed and solid nodule measuring 36 mm in diameter (arrows).

摘され当院紹介受診となった。胸部 X 線写真では、左肺門部に最大径 28 mm の腫瘤陰影が認められ、胸部 CT では、左肺 S<sup>6</sup> の肺門側に境界明瞭な最大径 36 mm のだるま状の腫瘤が認められた (Photo. 1)。気管支鏡下穿刺吸引細胞診では異型細胞はなく陰性と報告された。生検では malignant short spindle cell tumor と診断されたが、原発性肺腫瘍の疑いにて左下葉切除および縦隔リンパ節郭清が施行された。摘出材料の捺印細胞診では腺癌を疑ったが核異型に乏しく疑陽性とした。組織学的に、摘出材料は pulmonary artery sarcoma, mural type と診断された。切除断端は陽性であり、肺動脈断端まで腫瘍の進展が認められた。術後 1 年 6 ヶ月が経過した現在、局所再発が認められ化学療法を施行中である。

### III. 捺印材料の細胞所見

小型単調な異型細胞が主に重積性大型細胞集塊として認められた (Photo. 2a)。腫瘍細胞には上皮様結合がみられ、大きさは正常円柱上皮細胞とほぼ同大と小型で単調、形は多角形～立方状が主体で厚みのある細胞質を有し (Photo. 2b)、一部の細胞に核偏在性が認められた (Photo. 2c)。また、核内空胞 (Photo. 2b) や細胞質内空胞 (Photo. 2c) を有する細胞が目立った。核は類円形で淡染性を示し、核に張りや核形不整の著しい細胞がみられたが、核縁の肥厚はみられず、核クロマチンの不均等分布は目立たなかった (Photo. 2d)。核小体は小型類円形で、1～数个認められた (Photo. 2d)。また、核分裂像は認められなかった。

### IV. 生検組織所見

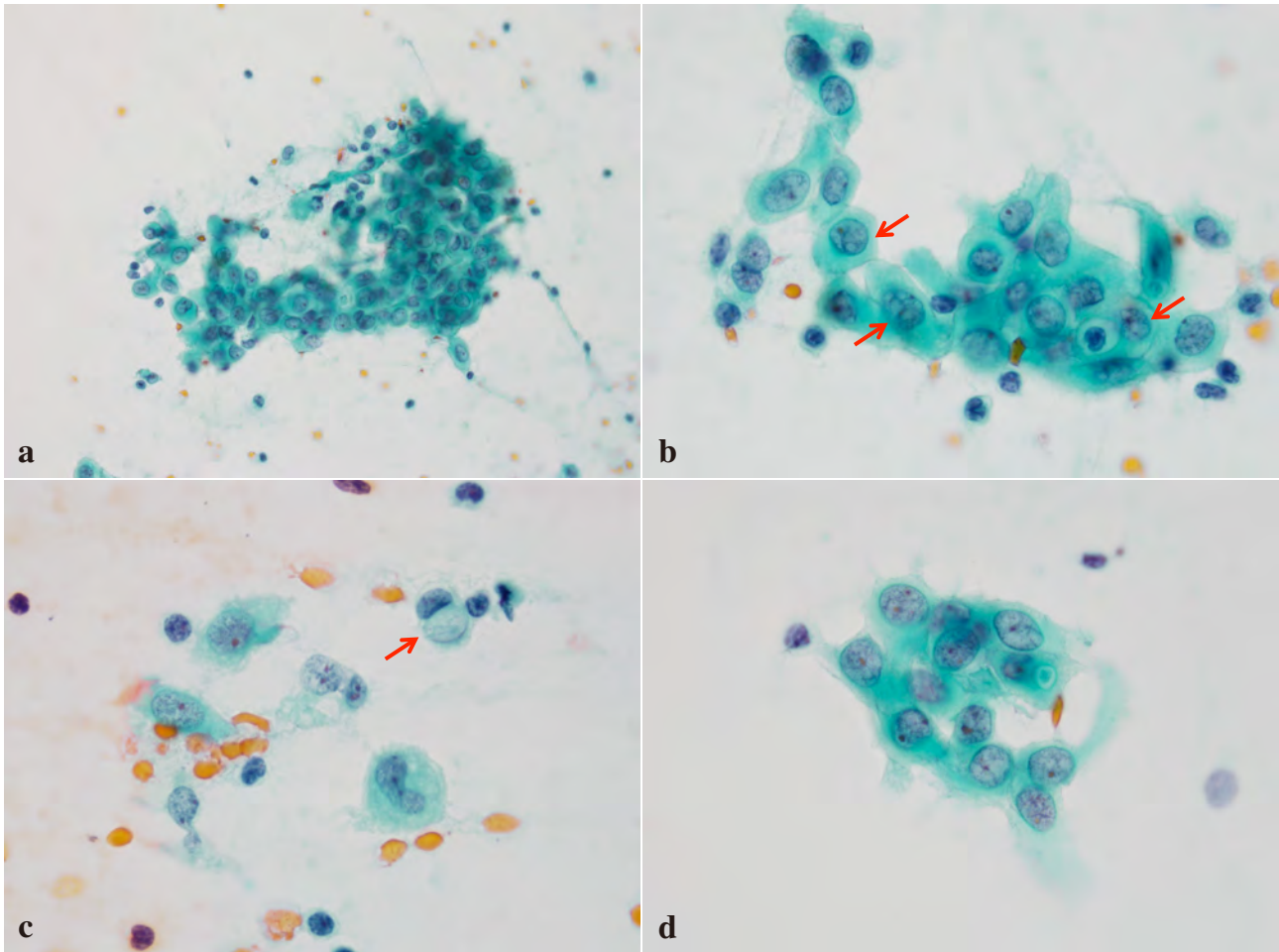
やや粘液腫様の基質を背景に、小型単調な短紡錘形細胞がびまん性に増殖する像が認められた。腫瘍細胞の核は偏在し、細胞質に空胞を認めるものもあった。核分裂像は目立たなかったが、免疫組織化学的に Ki-67 に腫瘍細胞の 50% が陽性を示した。

### V. 摘出材料の病理組織所見

摘出腫瘍は、大きさ 33×25×24 mm の白色で境界明瞭なふたこぶ状の形状を呈し、その中に肺動脈が巻き込まれていた (Photo. 3a)。組織学的には、紡錘形の腫瘍細胞が肺動脈内から周囲組織に浸潤する像を呈していた (Photo. 3b, c)。腫瘍細胞は、血管周囲に渦巻き状、胞巣状に増殖し、個々の細胞は核形不整が目立ち、多数の核分裂像が認められたが、多形性は目立たなかった (Photo. 3d)。また、細胞質ないしは核内に空胞を有する細胞が認められた (Photo. 3e)。免疫組織学的には、腫瘍細胞は  $\alpha$ SMA に陽性、HHF35 に弱陽性を示したが、筋系マーカーである desmin や、CD34、CD31、第 VIII 因子関連抗原等血管内皮細胞系マーカーには陰性を示した。また、Ki 67 (MIB1) には腫瘍細胞の 70% 以上が陽性を示した (Table 1)。

### VI. 考 察

肺動脈肉腫は、1923 年に最初に剖検例が報告<sup>5)</sup>されて以



**Photo. 2** Cytological findings on imprint cytology

- a : A loosely cohesive cluster of small epithelioid tumor cells (Papanicolaou staining, ×40).  
 b : The tumor cells with frequent intranuclear inclusions (arrows) are mostly polygonal (Papanicolaou staining, ×100).  
 c : Note the intraplasmic lumen in the tumor cells (an arrow) (Papanicolaou staining, ×100).  
 d : The nuclei of the tumor cells have vesicular chromatin and a thin nuclear membrane (Immunostaining, ×100).

来、全世界で200例以下の報告をみるのみである<sup>1,2)</sup>。そのなかで経静脈的カテーテル吸引生検<sup>3)</sup>、CTガイド下に腫瘍の肺動脈外浸潤部の生検<sup>4)</sup>より術前に確定診断がなされた報告がごく少数あり、その有用性が示されている。しかし、いずれも組織学的診断であり、検索したかぎりでは術前に細胞学的に診断しえた報告のみならず、細胞学的特徴について述べられている報告は認められなかった。

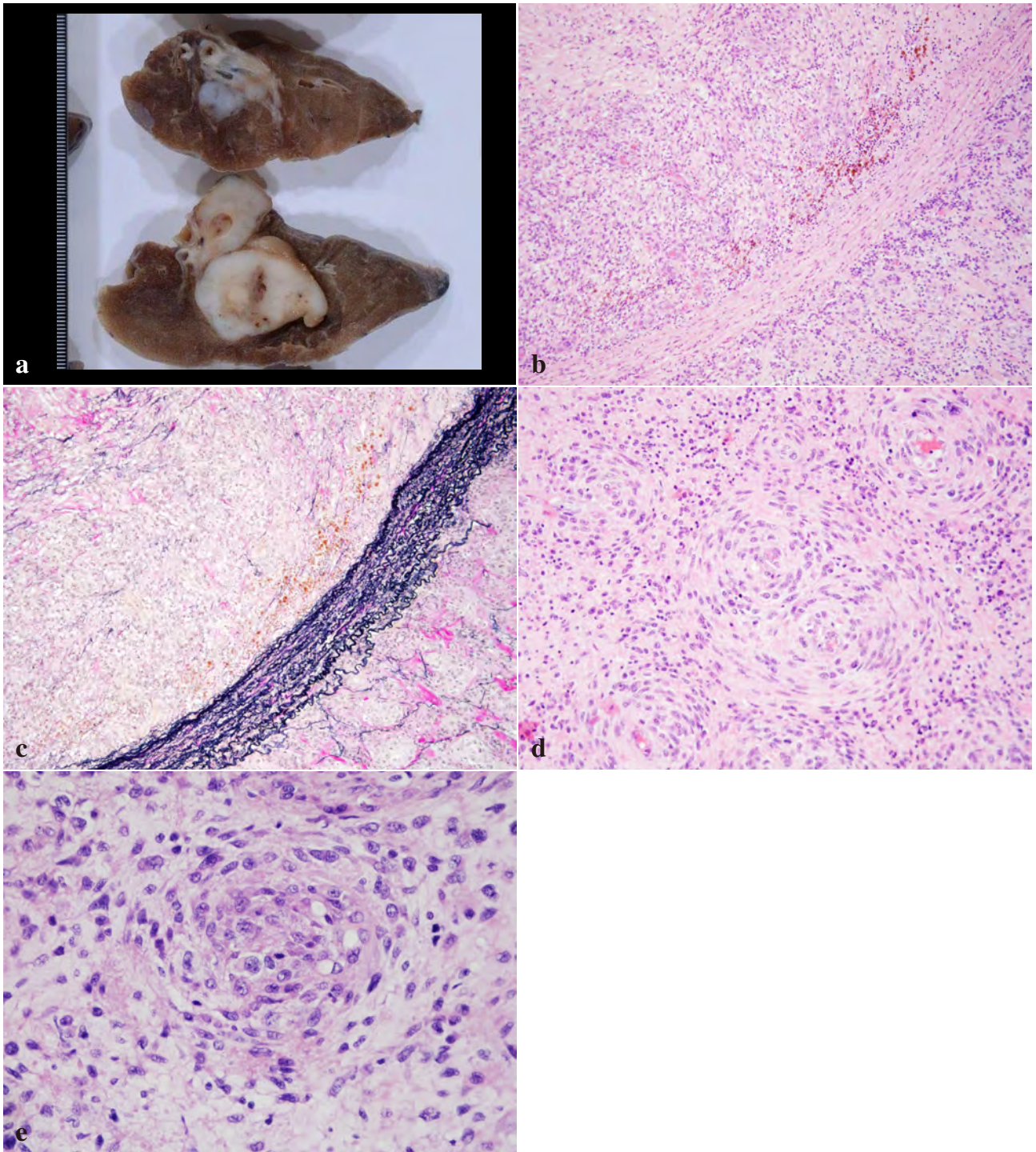
肺動脈肉腫の大部分は多分化能を有する内膜細胞に由来し、線維芽細胞や筋線維芽細胞への分化を示すが、中膜由来の平滑筋肉腫も発生すると考えられている<sup>2)</sup>。本腫瘍の組織学的特徴として、紡錘形が主体の腫瘍細胞が血管内面を充満するように増殖することが挙げられる<sup>1,2,5)</sup>。本例においても同様の組織像を呈していた。しかし、腫瘍内の血管形成については著明なものから目立たないものまで、また腫瘍細胞の異型性や多形性についても報告によりさまざまである<sup>1,2,5)</sup>。本例については、腫瘍細胞は血管内に充実

性に増殖し、一部で不規則な管腔形成が認められた。腫瘍細胞の核に異型はみられたが、多形性は目立たなかった。

肺動脈肉腫は免疫組織化学的には、内皮細胞系マーカーが陽性を示す intimal sarcoma と、それ以外の mural sarcoma に大別される。本例は、CD34、CD31、第VIII因子関連抗原がいずれも陰性だったため、mural sarcoma と診断された。多くは intimal sarcoma であり、本症例のような mural sarcoma はまれである<sup>1)</sup>。特に、CD31は血管肉腫の診断において感度・特異度も優れ、類上皮肉腫との鑑別に有用であるが<sup>1,6)</sup>、肺動脈肉腫においては mural sarcoma が存在するため、陰性の場合の評価には注意が必要である。

本例の細胞像は、大型集塊が主体で出現し上皮様結合が認められること、腫瘍細胞は正常円柱上皮細胞とほぼ同大か、やや小型で単調、形は多角形～立方状が主体で厚みのある細胞質を有し核偏在性がみられること、核は類円形で淡染性を示し核形不整が目立つものの核縁の肥厚がみられ





**Photo. 3** Macroscopic and histological findings

a : A white and well-circumscribed tumor mass with pulmonary artery involvement.

b, c : The tumor cells fill the vascular lumens and infiltrate outwards (b, HE staining,  $\times 10$  ; c, Elastica van Gieson staining,  $\times 10$ ).

d : The tumor cells are spindle-shaped with slight pleomorphism, showing a whorling pattern around vascular channels (HE staining,  $\times 20$ ).

e : Intraplasmic lumen and intranuclear inclusions are evident in the tumor cells (HE staining,  $\times 40$ ).

**Table 1** Immunostaining result

Positive	Negative
$\alpha$ SMA	CD34
HHF35	CD31
Ki67 $\geq$ 70%	factor VIII
	D2-40
	Desmin
	AE1/AE3
	S100
	HMB45

ず核クロマチンの不均等分布が目立たないこと、細胞質内および核内空胞を有することが特徴的であった。これらのうち、上皮様結合、核偏在性、細胞質内空胞は、多くの他臓器発生の血管肉腫において共通する特徴所見であった<sup>6-8)</sup>。しかし、他臓器発生の既報告では細胞の大きさや形状はさまざまであり、特に本例と異なり多核形成を示す大型細胞の混在が目立つとの報告が多かった<sup>6-8)</sup>。山田<sup>8)</sup>は血管肉腫を細胞形態より、上皮様配列を有する内皮腫型、線維状が主体の外皮腫型、巨細胞が主体の未分化型、2型以上の細胞が混在する混合型に大別しており、本例は内皮腫型に相当する像であると推測された。ただし、本例は免疫組織化学的には、内皮細胞系マーカーがすべて陰性を示す mural sarcoma であり、免疫組織化学的な亜分類と細胞形態的分類には若干の不一致がある。血管内皮細胞は分化のごく初期では免疫組織化学的形質が確認できないか、あっても非常に弱いため、本例では腫瘍細胞が未熟な分化状態の細胞を含むことを反映しているのではないかと考えられる<sup>9)</sup>。核所見では、類円形、淡染性、核形不整が著しい、核縁肥厚や核クロマチンの不均等分布が目立たないといった本例と同様の所見が他臓器発生の報告にもみられるが、核クロマチンでは顆粒状、粗顆粒状、凝集が粗いといった本例と異なる所見もある<sup>6-8)</sup>。また、血管肉腫の細胞像の特徴として、血管腔様構造、腺腔様配列、ロゼット様配列の細胞構築を指摘する報告<sup>6-8)</sup>が多いが、本例では認められなかった。本例の腫瘍細胞は、組織像では紡錘形が主体、細胞像では多辺形～立方状が主体である点が違っていたが、それ以外は両者とも上記のような同様の所見が認められた。なお、両者の腫瘍細胞の形状の違いについては、腫瘍内の紡錘形細胞が少ない部分から細胞が採取された、腫瘍内では紡錘形にみえる細胞が捺印にて剥離され多辺形～立方状となったなどが推測される。特に、本例では細胞質内および核内空胞が目立っていたことは診断に重要な特徴的所見と考えられる。細胞質内空胞は、血管系腫瘍の脈管形成の初期形態である原始管腔を反映することが電子顕微鏡的に証明されている<sup>10)</sup>。腫瘍細胞の細胞質内

空胞形成は、細胞質の部分的な自己融解および細胞膜の不規則な内部陥入により起こると考えられ、1個の細胞内に特異な管腔が形成される<sup>10)</sup>。この管腔内には赤血球が高頻度に観察され、血管内皮細胞の基本的な性格を示すことが明らかにされている<sup>10)</sup>。ただし、本例では免疫学的に血管内皮への分化は証明されておらず、細胞質内空胞は平滑筋肉腫の組織学的特徴である核周明庭を反映している可能性も考えられる<sup>11)</sup>。

本腫瘍の細胞像から最も鑑別を要するのは腺癌である。本例での細胞学的特徴として挙げた、上皮様結合を有する大型集塊、核偏在性、細胞質および核内空胞、小型で単調な淡染性の核、核腫大や核形不整などは腺癌の特徴としても挙げられる。一方、肺動脈肉腫では非上皮性腫瘍の特徴的な核所見<sup>6,12)</sup>である、核縁の肥厚がみられないことや核クロマチンが微細で不均等分布が目立たない点が腺癌との鑑別で重要である。

また、肺発生の頻度は低いが、本腫瘍と鑑別に挙がる非上皮性腫瘍として、類上皮血管内皮腫、類上皮平滑筋肉腫、類上皮肉腫等がある。いずれも非常に類似した細胞像を呈しており、細胞形態のみの鑑別は困難であり、免疫染色を含めた検索が必要である<sup>12)</sup>。

石川雄一の利益相反は以下のとおりです。

研究費：200万円以上 第一三共(株)、(株)ソニー、中外製薬(株)  
他の筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Pulmonary artery sarcoma is rare, and diagnosis before surgery is difficult. The characteristic cytologic appearances have not been described yet.

**Case** : A man in the fifties was admitted to our hospital with a persistent cough. Computed tomographic examination revealed a pulmonary nodule in the lower left lung field. The lesion was suspected to be a primary pulmonary carcinoma and was resected with a left lower lobectomy. Imprint cytologic smears obtained from the resected specimen revealed clusters of small and uniform epithelioid cells, and small tumor cells with polygonal and thick cytoplasm. The nuclei of the cells were round and localized. The nuclei frequently showed irregularity, but without any conspicuous atypia. Intracytoplasmic and/or nuclear inclusions were prominent. No mitosis was seen. We therefore diagnosed them as atypical columnar cells, uncertain as to whether they were benign or malignant. Histologically, the tumor was diagnosed as an artery sarcoma combining the above data with an immunohistochemical examination.

**Conclusion** : Although the cytologic appearance of pulmonary artery sarcoma is similar to that of pulmonary adenocarcinoma, focusing on



cytologic findings such as nuclear features and inclusion body structures may allow them to be distinguished.

## 文 献

- 1) Yi, J.E., Tazelaar, H.D., Burke, A., Manabe, T. Pulmonary artery sarcoma. In : Travis, W.D., Brambilla, E., Muller-Hermelink, H.K., Harris, C.C. WHO classification of tumors. Pathology and genetics tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : IARC Press : 2004 : 109-110.
- 2) Huo, L., Moran, C.A., Fuller, G.N., Gladish, G., Suster, S. Pulmonary artery sarcoma : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 2006 ; 125 : 419-424.
- 3) Yamada, N., Kamei, S., Yasuda, F., Isaka, N., Yada, I., Nakano, T. Primary leiomyosarcoma of the pulmonary artery confirmed by catheter suction biopsy. *Chest* 1998 ; 113 : 555-556.
- 4) 川野亮二, 守屋康充, 久米基彦, 池田晋悟, 坂口浩三, 羽田圓城. CTガイド下生検にて術前診断し得た肺動脈原発肉腫の1手術例. *肺癌* 2001 ; 41 : 687-691.
- 5) Mandelstamm M. Uber primare Neubildungen des Herzens. *Virchows Arch (Pathol Ant)* 1923 ; 245 : 43-54.
- 6) Boucher, L.D., Swanson, P.E., Stanley, M.W., Silverman, J.F., Raab, S.S., Geisinger, K.R. Cytology of angiosarcoma. Findings in fourteen fine-needle aspiration biopsy specimens and one pleural fluid specimen. *Am J Clin Pathol* 2000 ; 114 : 210-219.
- 7) 林 亮, 中野嘉子, 小川 勝, 佐々木直志, 柿島裕樹, 石田 剛, 他. 血管肉腫 : 4例の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1994 ; 33 : 1033-1038.
- 8) 山田 喬. 細胞病理診断学. 東京 : 文光堂 : 1995.
- 9) Miettinen, M., Lindenmayer, A.E., Chaubal, A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens—Evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand's factor. *Mod Pathol* 1994 ; 7 : 82-90.
- 10) 中村保夫, 清水正之. 皮膚血管肉腫細胞における膜構造異常について—2例の電顕的観察—. *日本皮膚科学会雑誌* 1991 ; 101 : 35-42.
- 11) Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 6th edition. Goldblum, J.R., Folpe, A.L., Weiss, S.W. Chapter 17 Leiomyosarcoma 2013 : 549-568.
- 12) Mody, D.R. Diagnostic pathology : Cytopathology, 1st ed. Section 8 Soft tissue. 2014 : IV-8-2-54.

## 症 例

## Signet ring cell 様細胞の出現を伴う intraductal papillary mucinous neoplasm の 1 例

長山 大輔<sup>1)</sup> 内藤 嘉紀<sup>3)</sup> 塚本 孝久<sup>1)</sup> 伊藤 園江<sup>1)</sup>  
 中山 正道<sup>2)</sup> 木村 芳三<sup>2)</sup> 西田 直代<sup>2)</sup> 檜垣 浩一<sup>2)</sup>

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 久留米大学医学部病理学講座<sup>3)</sup>

**背景** : Signet ring cell 様細胞の出現を伴う膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm : IPMN) の 1 例を経験し, その腫瘍捺印細胞診を用いて特徴的な細胞所見について検討したので報告する.

**症例** : 63 歳, 女性. 8 年前に分枝膵管型 IPMN が指摘され経過観察中であったが, 嚢胞径の増大と主膵管の拡張を認めたため, 膵体尾部切除術を施行した. 腫瘍捺印細胞診では炎症および少量の粘液を背景に, 顕著な粘液含有を伴う signet ring cell 様細胞が疎結合性ないし孤立散在性に認められた. 病理組織所見においても, 絨毛状増殖成分の近傍に signet ring cell 様細胞がみられた. 病理診断は intraductal papillary mucinous carcinoma と判断し, MUC2 染色に陽性であることから intestinal type と診断した.

**結論** : Signet ring cell 様細胞の出現は IPMN の intestinal type と gastric type を想定した細胞診断を進める必要があり, MUC 染色を加えることで組織亜型にまで言及することが可能となる.

**Key words** : Pancreas, Cytology, Intraductal papillary mucinous neoplasm, Signet ring cell-like cells, Case report

### I. はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm : IPMN) は, 軽度から高度までさまざまな異型性を示す膵嚢胞性病変であり, 低異型度であれば経過観察が可能な疾患群である. したがって, 細胞診で特徴的細胞所見を把握し, 適正な細胞診断および組織亜型にまで言及

することが望まれる. 今回われわれは, IPMN における腫瘍捺印細胞診を用いて特徴的な細胞所見について検討したので報告する.

### II. 症 例

**患 者** : 63 歳, 女性.

**既往歴** : 急性膵炎, 脂質異常症.

**家族歴** : 特記事項なし.

**現病歴** : 8 年前に急性膵炎にて当院消化器内科に入院歴があり, その際の精査にて分枝膵管型 IPMN が認められたため, 当院外来にて経過観察中であった. その後膵炎の再燃はなかったが, 今回 IPMN の嚢胞径の増大および主膵管の拡張が目立つようになり, 精査加療目的とし当院外科へ入院となった.

**血液検査所見** : 入院時の血液検査では目立った異常所見は認めず, CEA・CA19-9・DUPAN-2・SPAN-1 の腫瘍マーカーも正常範囲内であった.

Cytopathological findings of an intraductal papillary mucinous neoplasm with the appearance of signet ring cell-like cells

Daisuke NAGAYAMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yoshiki NAITO<sup>3)</sup>, M. D., Takahisa TSUKAMOTO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sonoe ITO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Masamichi NAKAYAMA<sup>2)</sup>, M. D., Yoshizo KIMURA<sup>2)</sup>, M. D., Naoyo NISHIDA<sup>2)</sup>, M. D., Koichi HIGAKI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology and Cytology, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, St. Mary's Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Kurume University School of Medicine  
 論文別刷請求先 〒 830-8543 福岡県久留米市津福本町 422 番地  
 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 長山大輔

平成 27 年 5 月 25 日受付

平成 27 年 12 月 24 日受理

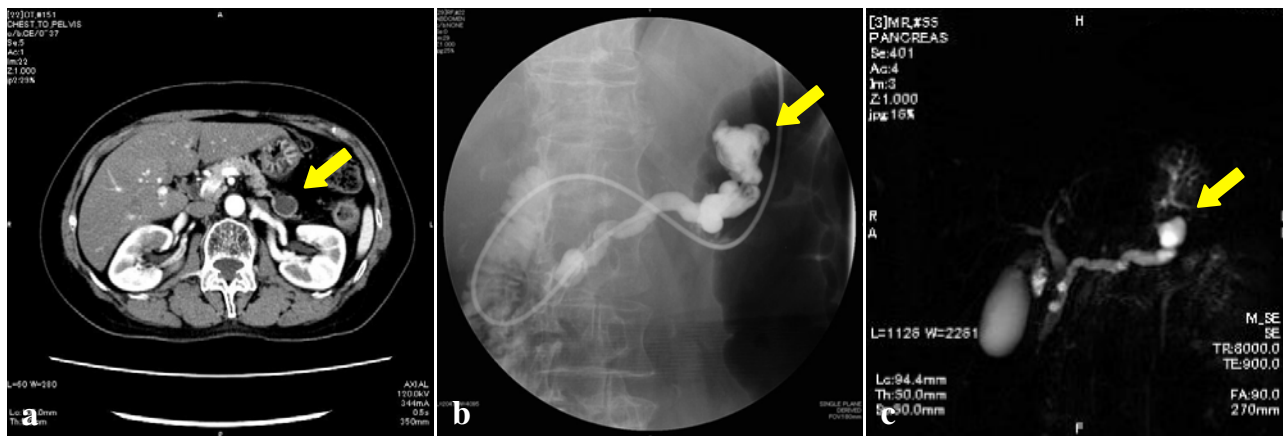


Photo. 1 Imaging findings

- a : CT image shows a cystic lesion in the tail of the pancreas (arrow).  
 b : ENPD image shows access to the main pancreatic duct cystic lesion (arrow).  
 c : MRCP image shows a cystic lesion in the tail of the pancreas (arrow).

画像診断：CT検査では，膵尾部に8年前より13×7mmから20×17mm大に増大した嚢胞性病変を認めた。嚢胞壁の肥厚や造影はみられず，明らかな壁在結節やリンパ節腫脹も指摘されなかった。しかしながら，主膵管は4mmから8mmへと拡張傾向を示し（Photo. 1a），Endoscopic nasopancreatic drainage（ENPD）造影検査では主膵管との交通が確認された（Photo. 1b）。MRCP検査でも同様に，膵尾部に増大傾向のある20×17mm大の嚢胞性病変を認めた（Photo. 1c）。

「IPMN 国際診療ガイドライン2012」<sup>1)</sup>で示されている high-risk stigmata の項目は指摘されず，worrisome feature として膵炎既往と主膵管径8mmが挙げられるのみであった。しかしながら，IPMNの嚢胞径の増大および主膵管が拡張傾向であったことから，分枝膵管型IPMNから混合型IPMNへの移行，今後悪性化する可能性が完全に否定できず，患者に対して十分なインフォームド・コンセントを行い，膵体尾部切除術を施行した。

### III. 腫瘍捺印細胞所見

炎症および少量の粘液を背景として，異型細胞は不規則な重積性を伴いながら大小の集塊を形成し，集塊辺縁は凹凸不整を示した（Photo. 2a）。核はおおむね楕円形で大小不同，核間距離の不均一および核クロマチンの増量を認めた（Photo. 2b）。また，細胞質内粘液により核偏在した signet ring cell 様細胞を疎結合性ないし孤立散在性に認めた（Photo. 2c）。細胞判定は悪性と判断した。これらの異型細胞は免疫細胞化学染色にてMUC1に陰性，MUC2・MUC5ACに陽性を示した（Photo. 4, 5）。

### IV. 病理組織所見

肉眼所見では，膵尾部に18×18mm大の嚢胞性病変が存在し，内腔には粘液とともに乳頭状に増殖する腫瘍成分を認めた。主膵管にも粘液を含有していた（Photo. 3a）。

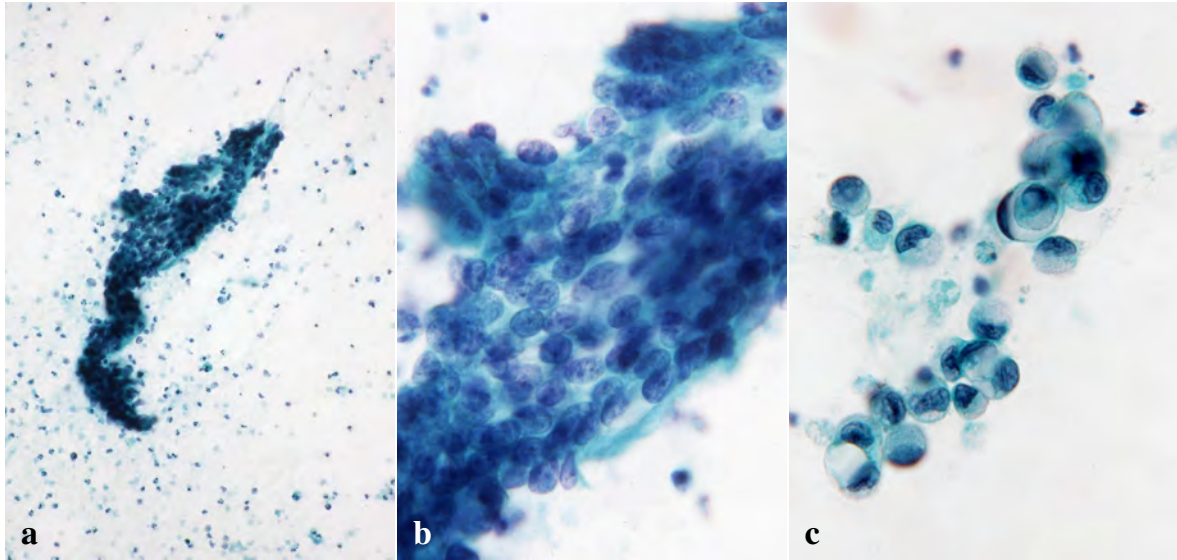
組織学的所見では，粘液を含有する異型細胞が絨毛状に増殖していた（Photo. 3b）。これらの異型細胞は核腫大や核クロマチン濃染を示し，重層性や極性の乱れを認めた（Photo. 3c）。明らかな浸潤所見はなく intraductal papillary mucinous carcinoma, non-invasive type と最終診断した。また，signet ring cell 様細胞は絨毛状増殖成分の近傍に散在性に認められた（Photo. 3d）。

免疫細胞化学染色の結果は，絨毛状増殖成分および signet ring cell 様細胞のいずれもMUC1に陰性，MUC2・MUC5ACに陽性を示し，免疫細胞化学染色の結果と一致していた（Photo. 4, 5）。

### V. 考 察

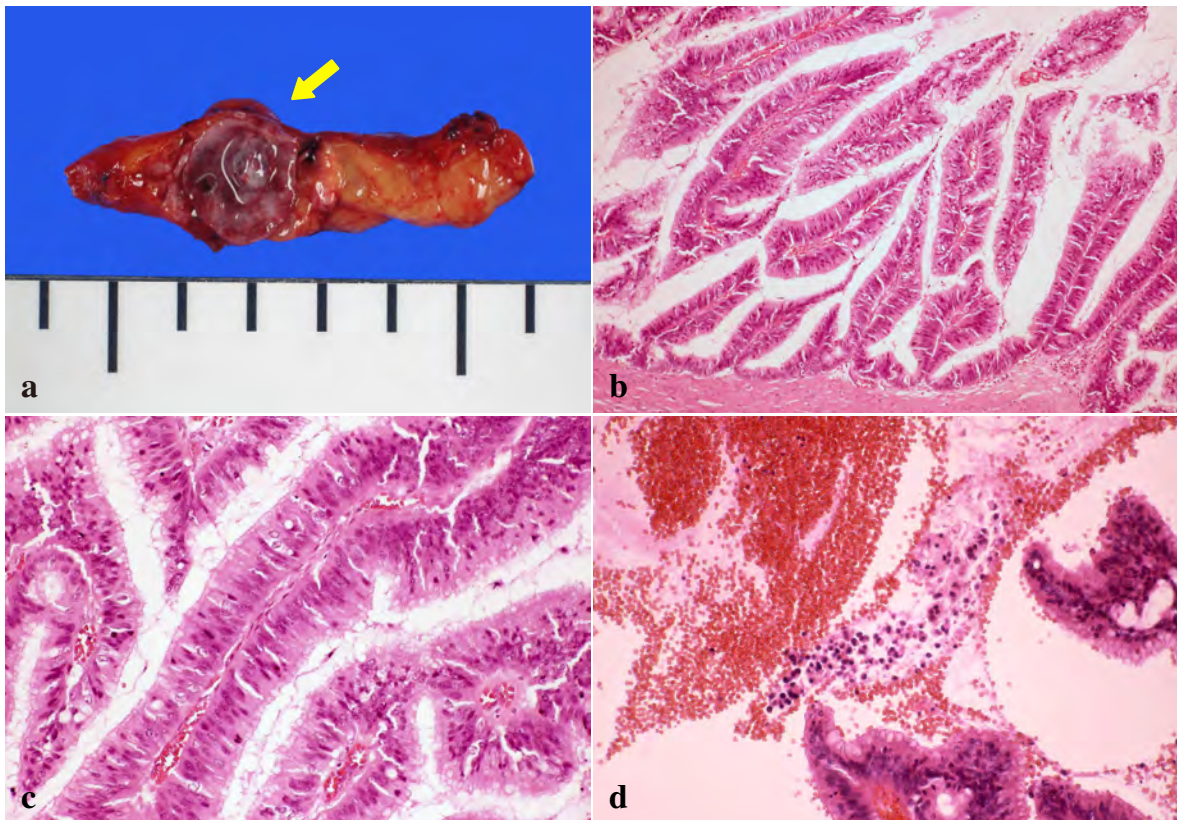
IPMNは1982年に大橋ら<sup>2)</sup>が粘液産生膵癌として初めて報告して以降，多くの報告がされている。IPMNの多くは非浸潤性嚢胞性病変であり，経過観察が可能な症例もあるが，上皮内癌や浸潤を伴う症例も存在し，IPMNに対する術前診断の重要性はきわめて高い。IPMNの診断ツールは主として画像検査であるが，「IPMN 国際診療ガイドライン2012」で示されたIPMN診療アルゴリズムのなかでは，膵液細胞診の結果が治療方針に大きく関与する。よって，IPMNを質的に診断することおよび細胞学的悪性度について





**Photo. 2** Cytological features of imprint cytology

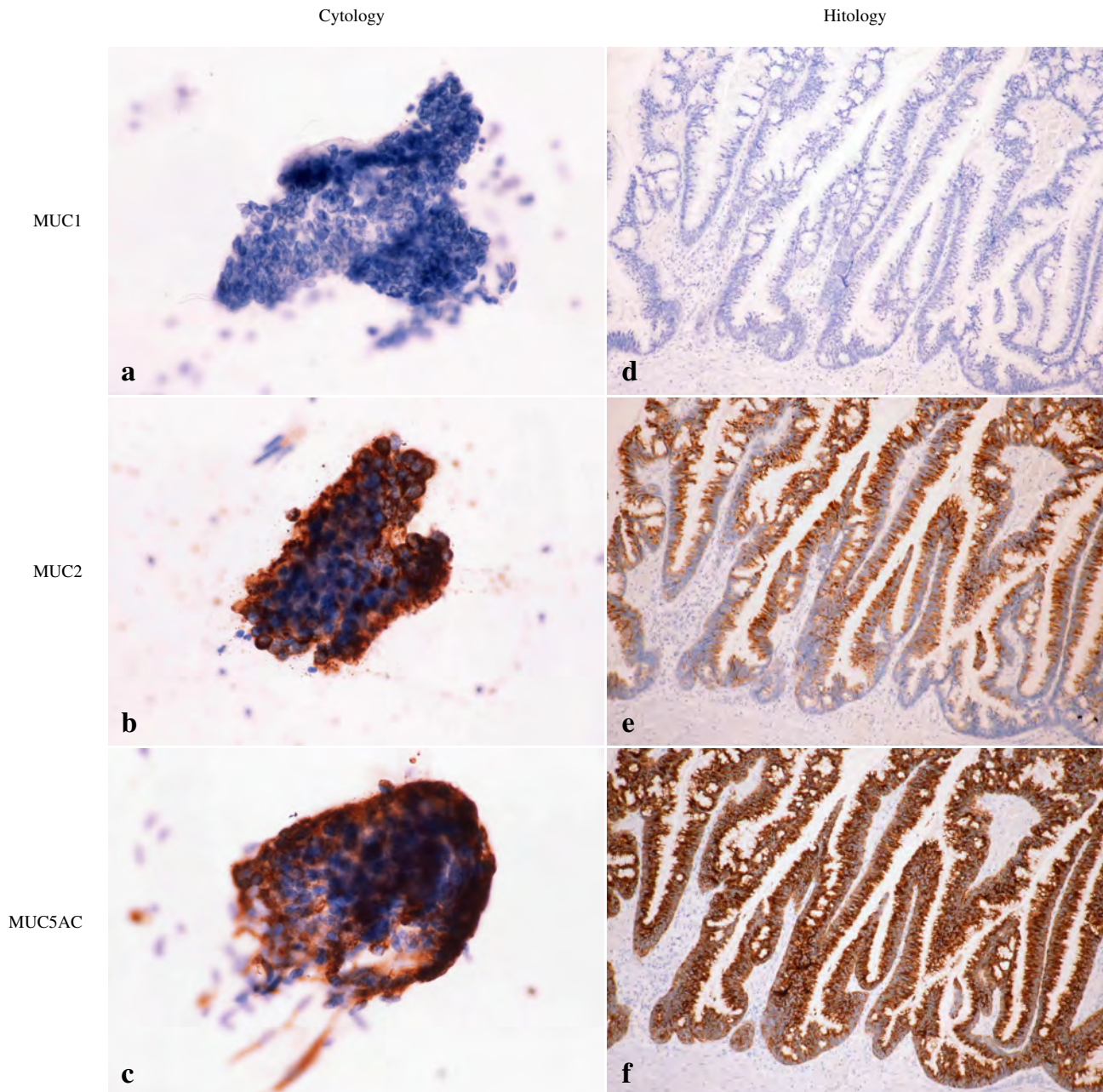
- a : Atypical cells form large and small agglomerates and are accompanied by irregular intussusception properties. The agglomeration border shows uneven irregularities (Pap. staining,  $\times 20$ ).
- b : The nuclei of the atypical cells display a variety of sizes, with increased nuclear chromatin additionally observed together with uneven internuclear distances (Pap. staining,  $\times 40$ ).
- c : Signet ring cell-like cells are found in an isolated sporadic formation (Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 3** Macro- and microscopic findings of IPMN intestinal type

- a : The tumor is present in the tail of the pancreas along with mucin (arrow).
- b : Atypical cells containing mucin are growing in a villous manner (HE staining,  $\times 4$ ).
- c : Atypical cells show nuclear swelling and with strong staining of the nuclear chromatin. Layer properties and polarity and architectural distortion can be identified (HE staining,  $\times 10$ ).
- d : Signet ring cell-like cells are observed in scattered in the vicinity of the villous growth component (HE staining,  $\times 4$ ).





**Photo. 4** Immunocytochemical and immunohistochemical findings of the agglomerated atypical cells  
 Immunocytochemical and immunohistochemical examination of the atypical cells with an increased villous area show positive staining for MUC2 (b, e) and MUC5AC (c, f), and negative staining for MUC1 (a, d) (Immunocytochemical staining, (a)-(c) :  $\times 40$ , Immunohistochemical staining, (d)-(f) :  $\times 20$ ).

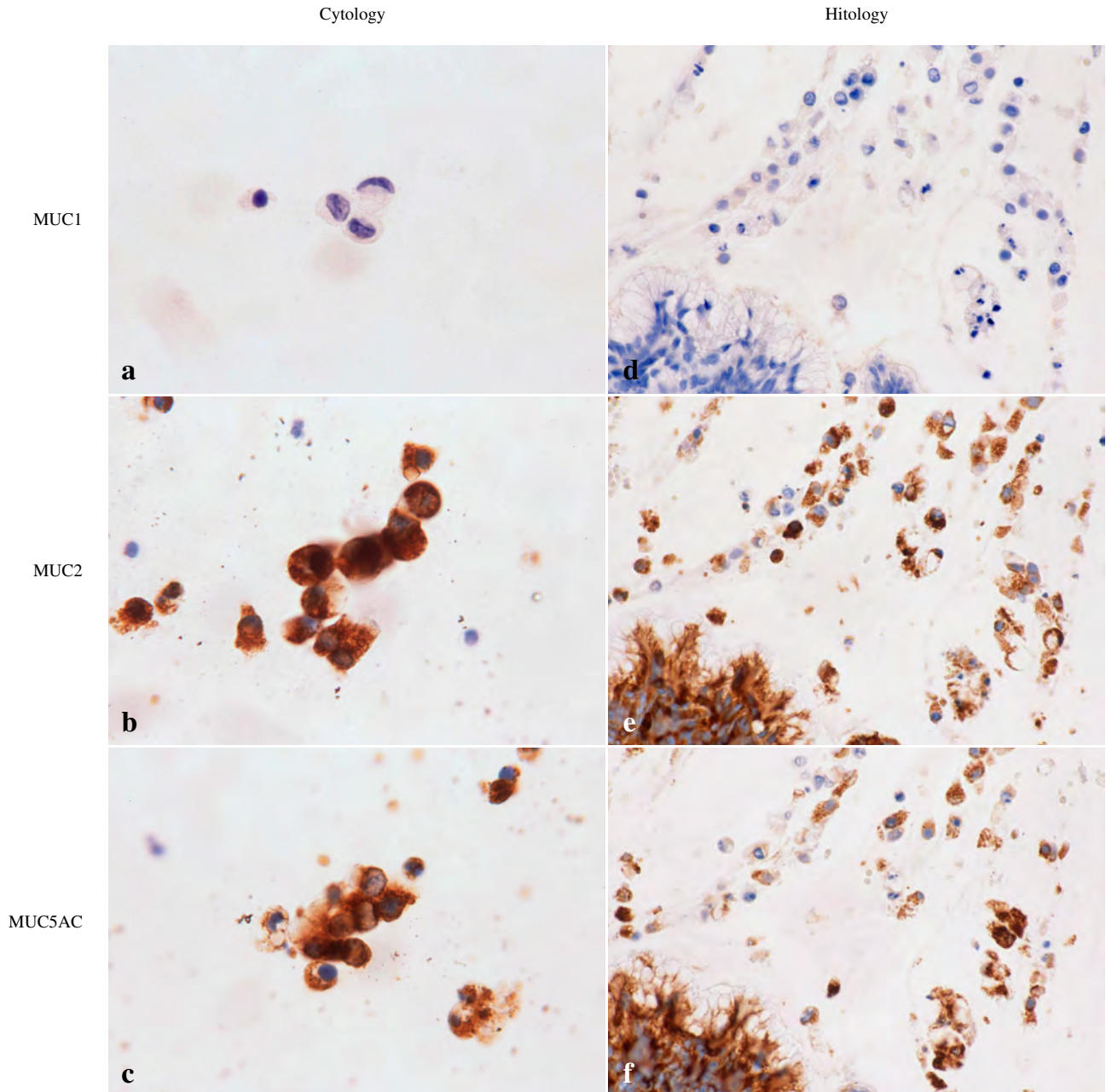
て細胞学的に言及することは今後の IPMN 治療戦略のなかで重要な項目となる。

IPMN の組織亜型として知られている gastric type・intestinal type・pancreatobiliary type・oncocytic type の4つのカテゴリーは、細胞異型性と関連性があると報告されている<sup>3-5</sup>。異型の程度により軽度異型・中等度異型・高度異型に分類され、intestinal type は中等度から高度異型のものが多く、86%が腺癌であったとする報告もあり<sup>6</sup>、高度異

型性腫瘍としてとられ、適切に細胞診断を行う必要があり、組織亜型を正確に把握することが重要である。

今回われわれは「signet ring cell 様細胞の出現」を IPMN の特徴的所見の一つと考え検討した。

膵臓腫瘍における signet ring cell 様細胞が出現する組織型は粘液癌が主であり<sup>7</sup>、細胞学的には浸潤部が粘液癌である IPMN 由来浸潤癌で signet ring cell 様細胞の出現が報告されている<sup>8</sup>。一方で、通常型膵臓の細胞形態学的特徴



**Photo. 5** Immunocytochemical and immunohistochemical findings of the atypical cells of signet ring cell-like cell  
 Immunocytochemical and immunohistochemical examination of signet ring cell-like cells show positive staining for MUC2 (b, e) and MUC5AC (c, f), and negative staining for MUC1 (a, d) (Immunocytochemical staining, (a)-(c) :  $\times 40$ , Immunohistochemical staining, (d)-(f) :  $\times 20$ ).

は、細胞配列の乱れを伴う重積性、核の大小不同、核形不整、核溝が知られている<sup>9,10</sup>。本症例のような非浸潤性のIPMNであっても signet ring cell 様細胞の出現が多数みられることから、この細胞像は膵臓における粘液高産生性腫瘍で出現しやすい細胞像と考えられ、組織型推定するのに重要な役割を果たす可能性が示唆される。また、PanIN 2-3の細胞形態学的特徴はきれいな背景に小型の集塊から孤在性に出現し、個々の細胞は種々の程度で異型性がみられる

ものの粘液含有細胞、いわゆる「signet ring cell 様細胞の出現」は報告されていないことから<sup>11</sup>、「signet ring cell 様細胞の出現」に着目することで、推定病変に言及した細胞診断が可能となる。また、粘液癌、IPMN 由来浸潤癌、非浸潤性 IPMN はいずれも予後良好腫瘍であり<sup>7,12</sup>、膵細胞診における signet ring cell 様細胞の把握は予後推定因子として臨床的意義が高いと考えられる。

IPMN のなかでも特に、intestinal type と gastric type は



豊富な細胞内粘液含有を示し、ともに「signet ring cell 様細胞」が観察される可能性が高い。intestinal type は絨毛状に増殖する丈の高い構造異型を示し、個々の細胞は細胞内粘液を豊富に含有しているのが特徴である<sup>3)</sup>。一方で gastric type も細胞内粘液を有するが、腺腫症例が多く、intestinal type と異型性に相違があるとも報告されている<sup>3,6,13)</sup>。したがって、IPMN を診断したうえで「signet ring cell 様細胞の出現」という特徴的細胞像をとらえた際には、IPMN の intestinal type と gastric type を鑑別することが望まれる。しかしながら、診断に苦慮する症例も多く、細胞形態のみによる組織亜型診断は客観性に乏しい。そのため、IPMN の intestinal type と gastric type の鑑別には MUC 染色が有用である<sup>14)</sup>。MUC 染色は分泌型と膜結合型粘液(ムチン)の評価を行う免疫染色である。intestinal type は分泌型粘液に反応する MUC2 に陽性を示す一方で、gastric type は MUC2 に陰性であり、IPMN の組織亜型のなかで MUC2 に陽性を示すのは intestinal type のみである<sup>3,15)</sup>。したがって、「signet ring cell 様細胞の出現」ととらえた際には、MUC2 染色を追加検討することで、組織亜型に言及した細胞診断が可能となる。

## VI. 結 語

Signet ring cell 様細胞の出現は IPMN の intestinal type と gastric type を想定した細胞診断を進める必要があり、MUC 染色を加えることで組織亜型に言及することが可能となる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第53回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した(2014年11月)。

## Abstract

**Background** : We experienced one case of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with the appearance of signet ring cell-like cells. We examined the characteristic cell findings with touch smear cytology and we report our findings herein.

**Case** : A 63-year-old woman had a branch type IPMN identified eight years previously and was undergoing follow-up observation. Because increase of the cyst diameter and the expansion of the pancreatic duct were accepted, the patient underwent a pancreatic tail resection. Against the backdrop of inflammation and a small amount of mucus in the diagnosis tumor cell seal, signet ring cell-like cells containing prominent mucus was observed in loose coupling of isolated or sporadic formation. In the histopathological findings, signet ring cell-like cells were

observed in the vicinity of the villous growth component. The pathological diagnosis was determined as intraductal papillary mucinous carcinoma, and it was diagnosed as the intestinal type because it was positive for MUC2 staining.

**Conclusion** : The appearance of signet ring cell-like cells should promote a diagnosis that assumes the intestinal type and gastric type of IPMN. It is possible to identify the subtypes by adding MUC staining.

## 文 献

- 1) Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J. Y., et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012 ; 12 (3) : 183-197.
- 2) 大橋計彦, 村上義央, 丸山雅一, 竹腰隆男, 太田博敏, 大橋一郎・ほか. 粘液産生膵癌の4例—特異な十二指腸乳頭所見を中心として—. *Prog Dig Endosc* 1982 ; 20 : 348-351.
- 3) 福嶋敬宜. 膵管内腫瘍の亜分類. *日消誌* 2012 ; 109 : 173-177.
- 4) 日本膵臓学会. 膵癌取扱い規約 第6版補訂版. 東京 : 金原出版 : 2013.
- 5) Adsay, N. V., Fukushima, N., Furukawa, T., Hruban, R. H., Klimstra, D. S., Klöppel, G., et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Ed. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Heise, N.D., eds. Lyon : IARC Press : 2010 ; 304-313.
- 6) Furukawa, T., Hatori, T., Fujita, I., Yamamoto, M., Kabayashi, M., Ohike, N., et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 2011 ; 60 : 509-516.
- 7) Adsay, N. V., Pierson, C., Sarkar, F., Abrams, J., Weaver, D., Conlon, K. C., et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 (1) : 26-42.
- 8) Naito, Y., Okabe, Y., Morimitsu, Y., Taira, T., Kawahara, A., Yano, H., et al. A case of invasive carcinoma derived from intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas producing a signet ring-type appearance on pancreatic duct brushing cytology. *Cytopathology* 2009 ; 20 : 406-408.
- 9) 内藤嘉紀, 岡部義信, 河原明彦, 多比良朋希, 草野弘宣, 鹿毛政義. 採取法の違いによる膵管細胞診の検討. *日臨細胞会誌* 2007 ; 46 : 7-11.
- 10) 山口知彦, 河原明彦, 内藤嘉紀, 多比良朋希, 安倍秀幸, 吉田友子・ほか. 小型核を主体とする膵癌の細胞診断における核所見の重要性—膵炎症性病変との比較—. *日臨細胞会誌* 2011 ; 50 : 255-260.
- 11) 杉山佳代, 齋藤久美子, 相部晴香, 神田真規, 佐々木健司, 米原修治・ほか. 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置下で採取された膵液細胞診の有用性—上皮内癌の細胞像を中心—. *日臨細胞会誌* 2012 ; 33 : 57-62.
- 12) Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Hruban, R. H., Fukushima, N., Campbell, K. A., et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : an updated experience. *Ann Surg*

- 2004 ; 239 (6) : 788-797.
- 13) Nakamura, A., Horinouchi, M., Goto, M., Nagata, K., Sakoda, K., Takao, S., et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumor by mucin expression : its relationship with potential for malignancy. *J Pathol* 2002 ; 197 : 201-210.
- 14) 米澤 傑, 堀之内道子, 野元三治, 永田耕治, 濱田倫史.  
PanIN, IPMN, IDC (浸潤性膵管癌) におけるムチン発現と  
その意義. *胆と膵* 2005 ; 26 (2) : 105-113.
- 15) Adsay, N. V., Merati, K., Basturk, O., Iacobuzio-Donahue, C., Levi, E., Cheng, J. D., et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms : delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 839-848.
-



## 症 例

## 中間型松果体実質腫瘍の 1 例

安倍 秀幸<sup>1)</sup> 河原 明彦<sup>1)</sup> 杉田 保雄<sup>2)</sup> 山口 知彦<sup>1)</sup>  
 多比良朋希<sup>1)</sup> 高瀬頼妃呼<sup>1)</sup> 谷川 健<sup>1)</sup> 鹿毛 政義<sup>1)</sup>

久留米大学病院病理診断科病理部<sup>1)</sup>, 久留米大学医学部病理学講座<sup>2)</sup>

背景：中間型松果体実質腫瘍の発生はまれで、細胞学に関連した報告は少ない。今回、われわれは中間型松果体実質腫瘍と診断された症例を経験したので、その細胞像と組織学的所見をあわせて報告する。

症例：60 歳代、女性。頭痛を主訴に当院に精査加療を目的として入院した。MRI にて松果体部に 2 cm 大の腫瘍が認められ、腫瘍摘出術が施行された。圧搾細胞診標本において神経基質を背景に腫瘍細胞は結合性の緩やかな集塊で出現し、異型性は乏しかった。核クロマチンは、神経内分泌腫瘍にみられるような粗顆粒状から顆粒状を呈していた。免疫細胞化学において Ki67 標識率は 5% であった。組織学的に腫瘍は充実性に増生し、均一な類円形核を呈した腫瘍細胞が認められた。明らかな壊死や核分裂像はみられなかったが、細胞密度の増加が一部に認められた。免疫組織化学では腫瘍細胞はシナプトフィジン陽性で、Ki67 標識率が 4% であった。

結論：中間型松果体実質腫瘍の特徴的細胞所見は、背景の神経基質と粗顆粒状の核クロマチンであった。その正確な診断には、特徴的細胞所見を念頭に置くとともに Ki67 標識率を確認することが重要である。

**Key words** : Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, Intraoperative cytology, Ki67, Brain, Case report

## I. はじめに

松果体実質腫瘍の発生頻度は、頭蓋内原発腫瘍の約 0.3% であり、このなかでも中間型松果体実質腫瘍 (pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation : 以下 PPTID) は、松果体実質腫瘍の半数以上を占める<sup>1)</sup>。松果

体実質腫瘍は、分化型である WHO Grade I の松果体細胞腫、低分化型である WHO Grade IV の松果体芽腫、これらの腫瘍の中間型で WHO Grade II から III の PPTID に分類されている<sup>1,2)</sup>。PPTID は、小児から成人まで幅広くみられ、臨床的に中脳水道を閉塞するため頭蓋内圧亢進症、運動失調や複視を伴い、比較的境界明瞭な充実性腫瘍としてみられることが多い<sup>1,2)</sup>。PPTID の組織所見は均一な楕円から類円形の核と狭小な細胞質を有しており Homer-Wright rosette や true rosette がみられることがある<sup>1)</sup>。本腫瘍はしばしば中枢神経細胞腫や上衣腫との鑑別が必要な腫瘍とされているが、現在までに PPTID の細胞所見の報告は少ない<sup>1)</sup>。

今回われわれは、PPTID と診断された症例を経験し、その細胞像と組織学的所見をあわせて報告する。

## II. 症 例

60 歳代、女性。頭痛を主訴に近医を受診し、精密検査を

Cytological findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation—A case report—

Hideyuki ABE<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Akihiko KAWAHARA<sup>1)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Yasuo SUGITA<sup>2)</sup>, M. D., Tomohiko YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Tomoki TAIRA<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Yorihiro TAKASE<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ken TANIKAWA<sup>1)</sup>, M. D., Masayoshi KAGE<sup>1)</sup>, M. D.

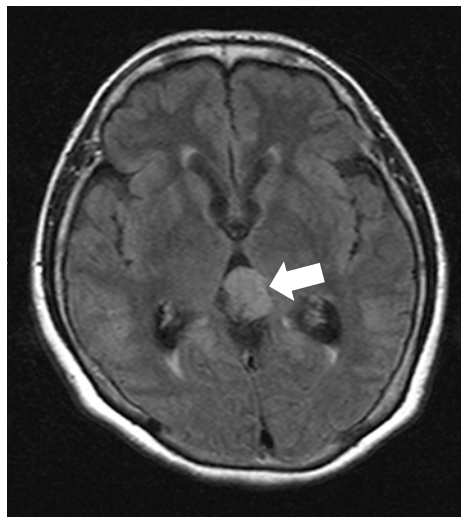
<sup>1)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

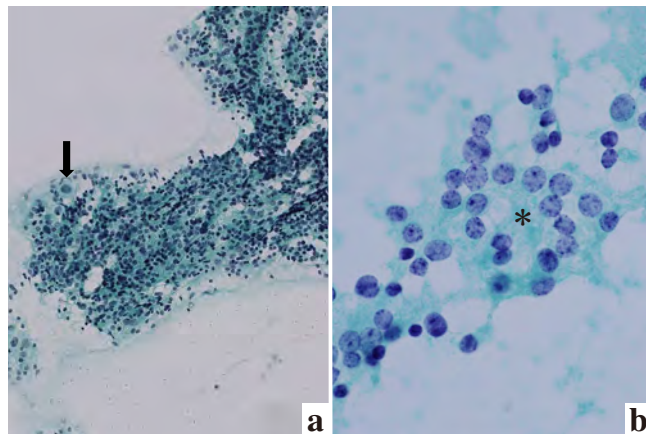
論文別刷請求先 〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学病院病理診断科病理部 安倍秀幸

平成 27 年 6 月 8 日受付

平成 27 年 11 月 18 日受理



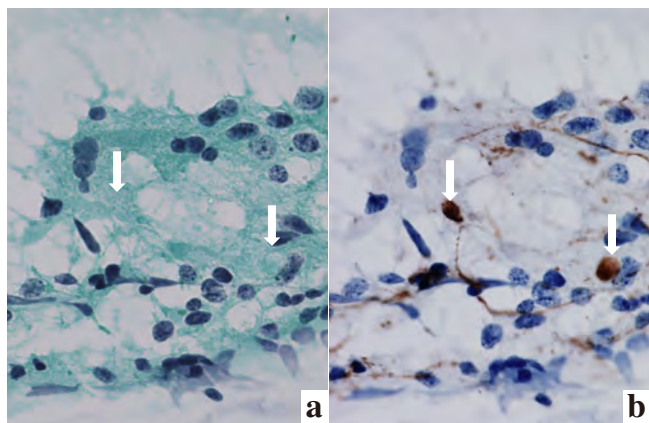
**Photo. 1** Tumor is an approximately 2.0 cm solid mass with inhomogeneous enhancement in the pineal region on MRI (FLAIR).



**Photo. 2** Cytological findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

The tumor cells show sheet-like clusters with moderate cellularity, and giant cells are focally seen on squash cytological smear (arrow) (a : Pap. staining, ×20).

Tumor cells show focally a small rosette-like formation (asterisk) (b : Pap. staining, ×40).



**Photo. 3** Cytological findings of club-shaped expansions in a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

Club-shaped expansions (arrows) are unclear on Pap. staining (a), whereas they are positive for neurofilament on immunocytochemistry (b) (a : Pap. staining, ×40, b : immunocytochemistry, ×40).

行った。その結果、患者は松果体腫瘍を指摘されたため、当院脳神経外科で経過観察が行われた。MRIにて腫瘍が緩やかな増大を示したため、手術目的に入院となった。患者は入院時の生化学所見に異常を認めなかった。MRIにおいて腫瘍は、松果体部に2×1.5×1.3 cmの大きさでT1 low, T2 highの信号強度を示し、T1Gd造影像では内部が不均一に造影された分葉状腫瘤を呈していた (date not shown) (Photo. 1)。開頭腫瘍摘出術が施行され、肉眼的に全摘出の状態であり、術後のMRIにおいても明らかな腫瘍の残存

は認められなかった。

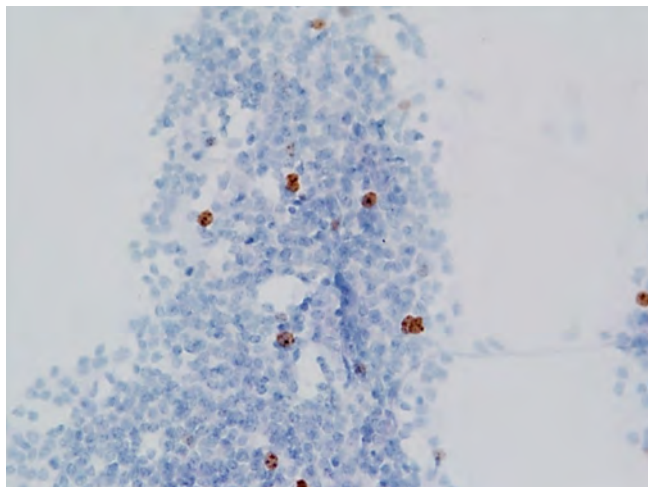
### III. 細胞所見

圧挫細胞診標本において、神経基質を背景に腫瘍細胞は小型類円形核を有し、比較的均一に認められ、壊死は観察されなかった。腫瘍細胞は結合性の緩やかな集塊状から孤立性に出現し、裸核状または狭小な細胞質を有する細胞がみられた。一部には、ロゼット様集塊や単極性の尾状突起を有する細胞も認められた。腫瘍細胞の核クロマチンは、神経内分泌腫瘍にみられるような粗顆粒状から顆粒状を呈していたが、明らかな核分裂像は観察されなかった (Photo. 2)。免疫細胞化学において、背景の神経基質と腫瘍細胞は、ニューロフィラメントとシナプトフィジンに発現がみられ、パパニコロウ染色において形状が目立たない棍棒状の細胞質突起 (club-shaped expansion) はニューロフィラメントに発現がみられた (Photo. 3)。また、腫瘍細胞のKi67標識率は5%であった (Photo. 4)。

### IV. 組織所見

小型で均一な類円形核を有した腫瘍細胞が充実に増生していた。明らかな壊死や核分裂像はみられなかったが、細胞密度の増加が一部に認められた。腫瘍細胞は軽度の核クロマチン増量を示し、1~数個の核小体を有していた (Photo. 5a)。また、微小血管の増加と神経節細胞様の腫瘍細胞の介在が認められた。部分的に松果体ロゼットの形成



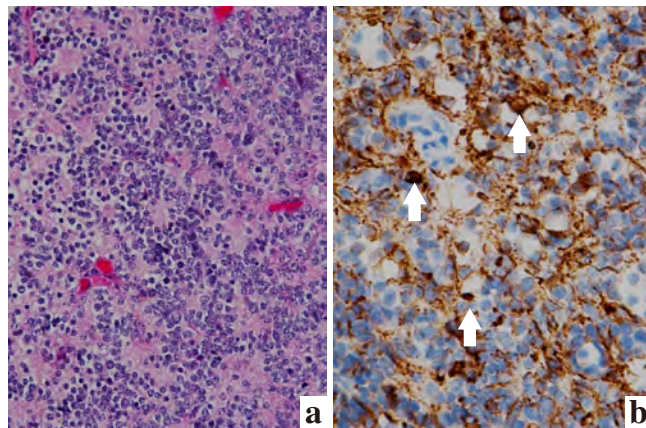


**Photo. 4** Immunocytochemical findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation  
Ki67 labeling index is 5% (Immunocytochemistry,  $\times 40$ ).

も認められた。免疫組織化学において、腫瘍細胞はシナプトフィジン、ニューロフィラメントに強発現がみられ (Photo. 5b), S-100 蛋白は部分的に発現がみられた。また、腫瘍細胞の Ki67 標識率は 4% であった。電子顕微鏡の観察では腫瘍細胞の細胞突起内に芯小胞、明小胞、シナプス小胞が存在し、未分化なシナプス構造が認められた (Photo. 6)。これらの所見より PPTID と診断した。

## V. 考 察

松果体部に発生する頻度の高い腫瘍として松果体実質腫瘍と胚細胞腫瘍があり、これらの腫瘍は脳神経領域の他の部位にはきわめてまれである<sup>3)</sup>。松果体部に発生する腫瘍で最も発生頻度が高いものは胚細胞腫瘍で約 62% を占め、松果体実質腫瘍は 16% 程度である<sup>3)</sup>。松果体実質腫瘍は、腫瘍の分化度により Grade I ~ IV に分類され、Grade I は松果体細胞腫、Grade II ~ III は PPTID、Grade IV は松果体芽腫である (Table 1)<sup>1-4)</sup>。松果体実質腫瘍において Ki67 標識率が高値であれば松果体芽腫、低値であれば松果体細胞腫のように Ki67 標識率をみることにより、組織学的分化度を推定することが可能であるとの報告がなされている<sup>5)</sup>。同様に核分裂像は松果体細胞腫でみられないが、PPTID および松果体芽腫には認められる。このように松果体実質腫瘍の鑑別を行うには、核分裂像の有無と Ki67 標識率を確認することが重要である (Table 1)<sup>5,6)</sup>。Grade III に分類される PPTID は Ki67 標識率が 10% 以上で、高倍率 10 視野当たりの核分裂像は 7 個とされている。近年、PPTID

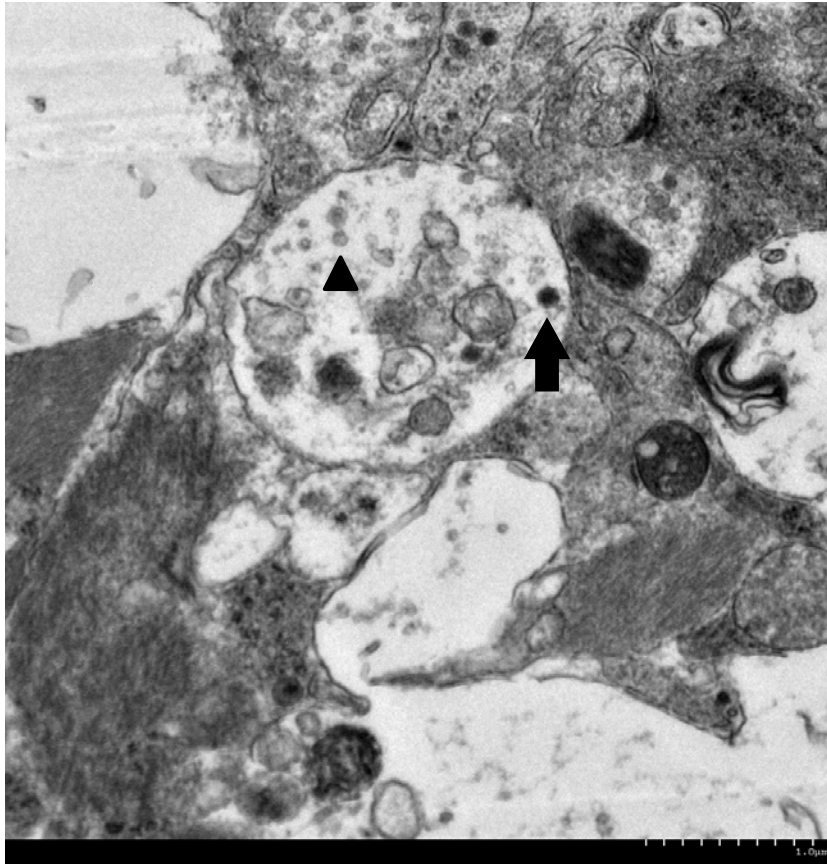


**Photo. 5** Histological findings of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation  
The tumor shows a solid growth pattern with uniform small-sized cells; mitosis and necrosis are not seen (a: H & E,  $\times 20$ ). Club-shaped expansions are positive for neurofilament (arrows) (b: immunohistochemistry,  $\times 40$ ).

においてニューロフィラメントが強発現を示す場合は Grade II、この発現が少ない、あるいはみられない場合は Grade III と診断すると予後との相関が高いといわれている<sup>1,6)</sup>。また、組織学的に松果体細胞腫などにみられる有芯小胞を含んだ棍棒状の細胞質突起 (club-shaped expansion) は、高分化な松果体実質腫瘍であることを示唆する所見である<sup>1,7,8)</sup>。この棍棒状の細胞質突起は、鍍銀染色や抗ニューロフィラメント抗体を用いた免疫組織化学によって確認することができる<sup>1,7)</sup>。

術中迅速凍結診断に提出される組織片は小さく、脳組織は水分を多く含んでいるため脳腫瘍の迅速組織診断の補助として圧搾細胞診を用いることが有用であるとの報告がなされている<sup>9,10)</sup>。松果体および松果体近傍に発生する腫瘍の鑑別診断として、松果体実質腫瘍、胚細胞腫、神経膠腫、上衣腫、髄膜腫や中枢性神経細胞腫などが挙げられる<sup>4,11,12)</sup>。PPTID の細胞学的特徴は小型細胞で狭小な細胞質を有し、一部にロゼット様の配列がみられることである。核は円形で神経内分泌系腫瘍にみられるような粗顆粒状から顆粒状の核クロマチンと核腫大は認めるが、核不整は乏しい<sup>12)</sup>。PPTID にみられる粗顆粒~顆粒状の核クロマチンは神経膠腫、髄膜腫、上衣腫には認められないため、核クロマチン所見に留意すれば鑑別可能である。このなかでも中枢性神経細胞腫の細胞像は、PPTID に最も類似しているため細胞所見のみでの鑑別に苦慮するかもしれないが、前述した棍棒状の細胞質突起は中枢神経細胞腫にみられないため両腫瘍の鑑別点となる<sup>11-13)</sup>。本例の細胞像において高分化な松果体実質腫瘍を推定することは可能で





**Photo. 6** Ultrastructurally, the tumor cell contains dense core vesicles (arrow) and clear vesicles in the cytoplasm (arrowhead).

**Table 1** Histological features of a pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation and other pineal tumors (reference 1-3.6.10)

	Pineocytoma	PPTID		Pineoblastoma
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Nucleus	Round	Round	Round	Round to oval irregular
Mitosis	0/10HPFs	1-6/10HPFs	7/10HPFs	>8/10HPFs
Ki67 labeling index	0.8±0.2	2.7±2.1	11.2±2.0	36.4±6.2
Necrosis	-	-	-	+
Neurofilament	+	+	±	±

PPTID : pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

あったが、PPTIDの質的診断に使用されている核分裂像がみられず、細胞像のみで松果体細胞腫を否定するのが困難であった。Ki67標識率は、細胞標本および組織標本の検体による差は認められないとの報告がなされている<sup>14)</sup>。そのため、細胞標本を用いたKi67標識率は、PPTIDと松果体細胞腫の鑑別に有用な所見であり、脳腫瘍の細胞診を施行する際には、積極的に行うべきと考える<sup>5)</sup>。

今回、まれなPPTIDの1例を経験し、背景の神経基質と粗顆粒状の核クロマチンが本腫瘍に特徴的な所見であっ

た。また、免疫細胞化学の所見としてニューロフィラメント発現のみられる棍棒状の細胞質突起を確認することにより、多くの脳腫瘍との鑑別が可能となった。PPTIDと松果体細胞腫の鑑別は核分裂像が重要となるが、PPTIDは症例によって核分裂像がみられない症例もある。診断にあたりKi67標識率の確認が肝要と思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTIDs) are rare brain tumor, and there are few cytological reports about this tumor. We report herein on a case of PPTID diagnosed on squash cytology.

**Case** : A woman in her 60's visited a nearby hospital complaining of headache. A mass was found in the pineal body with magnetic resonance imaging and she underwent an operation at Kurume University Hospital. Squash cytological smears showed a loose cluster of tumor cells with bland cytological findings against the neuropil background. Individual tumor cells showed coarse to granular chromatin, like that seen in neuroendocrine tumors. On immunocytochemistry, Ki67 labeling index was observed in 5% of the tumor cells. Histologically, the tumor showed a monotonous appearance with scant cytoplasm. No distinct necrosis or mitosis was seen, whereas an increase of cellularity was observed. On immunohistochemistry the tumor cells were positive for neurofilament, and Ki67 labeling index was observed in 4% of the tumor cells.

**Conclusion** : Cytological findings of PPTID were characterized by coarse chromatin and the neuropil background. It is important for accurate diagnosis of PPTID to identify the Ki67 labeling index based on the characteristic cytological findings.

## 文 献

- 1) Louis, D. N., Ohgaki, H., Weistler, O. D., Cavenee, W. K. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon : International Agency for Research on Cancer (IARC) : 2007. 124-125.
- 2) Ito, T., Kanno, H., Sato, K. I., Oikawa, M., Ozaki, Y., Nakamura, H., et al. Clinicopathologic study of pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation (PPTID). *World Neurosurg* 2014 ; 81 : 783-789.
- 3) 鷺山和夫. 松果体部腫瘍. *病理と臨床* 2004 ; 22 : 933-938.
- 4) Fèvre-Montange, M., Szathmari, A., Champier, J., Mokhtari, K., Chrétien, F., Coulon, A., et al. Pineocytoma and pineal parenchy-

mal tumors of intermediate differentiation presenting cytologic pleomorphism : a multicenter study. *Brain Pathol* 2008 ; 18 : 354-359.

- 5) Fèvre-Montange, M., Vasiljevic, A., Frappaz, D., Champier, J., Szathmari, A., Aubriot Lorton, M. H., et al. Utility of Ki67 immunostaining in the grading of pineal parenchymal tumours : a multicentre study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012 ; 38 : 87-94.
- 6) Jouvet, A., Saint-Pierre, G., Fauchon, F., Privat, K., Bouffet, E., Ruchoux, M. M., et al. Pineal parenchymal tumors : a correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* 2000 ; 10 : 49-60.
- 7) Yamane, Y., Mena, H., Nakazato, Y. Immunohistochemical characterization of pineal parenchymal tumors using novel monoclonal antibodies to the pineal body. *Neuropathology* 2002 ; 22 : 66-76.
- 8) De Robertis, E., Pellegrino, De Iraldi, A. Plurivesicular secretory processes and nerve endings in the pineal gland of the rat. *J Biophys Biochem Cytol* 1961 ; 10 : 361-372.
- 9) Jaiswal, S., Vij, M., Jaiswal, A. K., Behari, S. Intraoperative squash cytology of central nervous system lesions : a single center study of 326 cases. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 : 104-112.
- 10) Krishnani, N., Kumari, N., Behari, S., Rana, C., Gupta, P. Intraoperative squash cytology : accuracy and impact on immediate surgical management of central nervous system tumours. *Cytopathology* 2012 ; 23 : 308-314.
- 11) Parwani, A. V., Baisden, B. L., Erozan, Y. S., Burger, P. C., Ali, S. Z. Pineal gland lesions : a cytopathologic study of 20 specimens. *Cancer* 2005 ; 105 : 80-86.
- 12) Shimada, K., Nakamura, M., Kuga, Y., Taomoto, K., Ohnishi, H., Konishi, N. Cytologic feature by squash preparation of pineal parenchyma tumor of intermediate differentiation. *Diagn Cytopathol* 2008 ; 36 : 749-753.
- 13) Sugita, Y., Tokunaga, O., Morimatsu, M., Abe, H. Cytodiagnosis of central neurocytoma in intraoperative preparations. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 194-198.
- 14) Farrell, J. M., Pang, J. C., Kim, G. E., Tabatabai, Z. L. Pancreatic neuroendocrine tumors : accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 770-778.

## 症 例

# 耳下腺に発生した mammary analogue secretory carcinoma の 1 例

## ——形態的特徴と鑑別診断を中心に——

那須 篤子<sup>1)</sup> 畠 榮<sup>2)</sup> 藤田 勝<sup>1)</sup> 山内 豊子<sup>3)</sup>

中村 聡子<sup>3)</sup> 田中 健大<sup>1)</sup> 市村 浩一<sup>1)</sup> 柳井 広之<sup>1)</sup>

岡山大学病院病理部<sup>1)</sup>, 川崎医科大学附属川崎病院病理科<sup>2)</sup>, 香川県立中央病院病理部<sup>3)</sup>

**背景**：耳下腺に発生した mammary analogue secretory carcinoma (以下 MASC) の 1 例を経験したので細胞像を中心に報告する。

**症例**：60 歳代，男性。左耳前部の腫脹を主訴に他院を受診。超音波検査にて左耳下腺内に約 3 cm の腫瘍を認め、穿刺吸引細胞診を施行，悪性判定となり，手術目的で当院紹介受診となった。穿刺吸引細胞診では，乳頭状構造を示す細胞集塊やライトグリーン淡染性で豊富な細胞質を有する細胞が疎な結合性を呈し散見された。これらの細胞の核は偏在し，一部の細胞では細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下 ICL) を認めた。ICL や腺腔内の貯留物質は，パパニコロウ染色では淡い桃色を呈し，Hema-color<sup>®</sup> 染色では，異染色性を呈した。細胞学的には，腺房細胞癌や低悪性度篩状嚢胞腺癌，腺癌の鑑別が困難であった。

**結論**：腺房細胞癌や低悪性度篩状嚢胞腺癌，腺癌の鑑別が困難であったが，MASC というまれな組織型と診断された。腺房細胞癌様の細胞が認められた場合は，鑑別診断の一つとして MASC を念頭に置くことが肝要であると考えられた。

**Key words** : Mammary analogue secretory carcinoma, Fine needle aspiration cytology, Parotid gland, Case report

### I. はじめに

従来，乳腺の分泌癌に類似した唾液腺癌の存在が知られていたが，組織学的には，腺房細胞癌，低悪性度篩状嚢胞

腺癌，腺癌などに分類されることが一般的であった。しかし，そのなかには染色体転座 t(12;15)(p13;q25) による *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が検出されるものが多く含まれ，当該腫瘍に対して 2010 年に，Skalova ら<sup>1)</sup> によって mammary analogue secretory carcinoma (以下 MASC) という名称が付けられた。今回われわれは，腺房細胞癌，低悪性度篩状嚢胞腺癌，腺癌との鑑別が困難であった MASC の 1 例を経験したので報告する。

### II. 症 例

**患者**：60 歳代，男性。左耳前部の腫脹を主訴に他院を受診。

**家族歴**，**既往歴**：特記事項なし。

**現病歴**：左耳前部の腫脹を主訴に 1 年前に他院を受診。

超音波検査にて左耳下腺内に 28×22×23 mm の腫瘍を認

Mammary analogue secretory carcinoma of parotid gland—A case report—

Atsuko NASU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sakae HATA<sup>2)</sup>, C. T., F. I. A. C., Masaru FUJITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toyoko YAMAUCHI<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C., Satoko NAKAMURA<sup>3)</sup>, M. D., Takehiro TANAKA<sup>1)</sup>, M. D., Kouichi ICHIMURA<sup>1)</sup>, M. D., Hiroyuki YANAI<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Okayama University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital

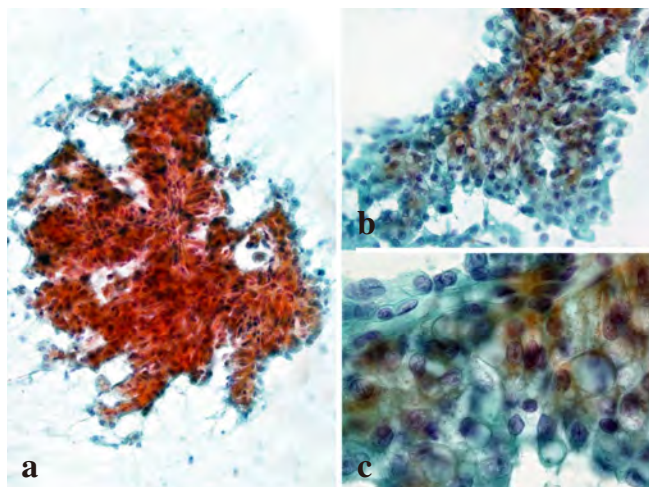
<sup>3)</sup>Department of Pathology, Kagawa Prefectural Central Hospital

論文別刷請求先 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2の5の1 岡山大学病院病理部 那須篤子

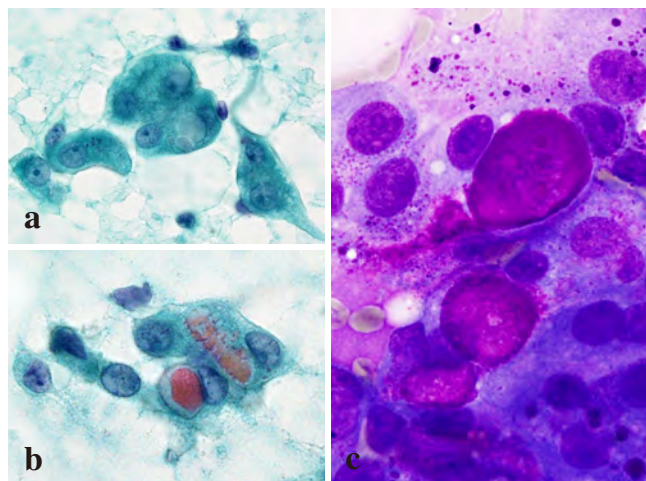
平成 27 年 8 月 26 日受付

平成 27 年 12 月 7 日受理

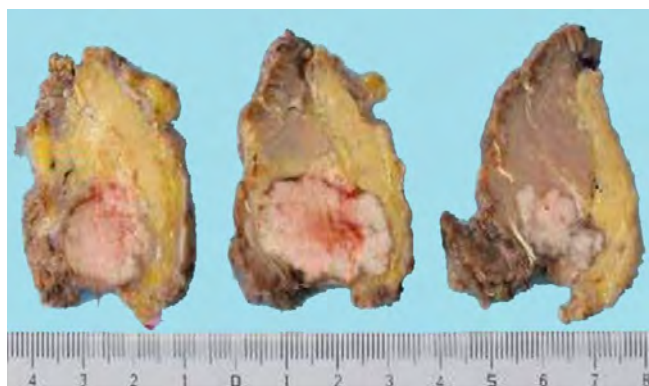




**Photo. 1** Cytological findings  
Large papillary clusters can be observed (a : Pap. staining,  $\times 20$ ). Clusters can be seen with fibrovascular cores, and some cells have broken loose from these clusters (b : Pap. staining,  $\times 40$ ). The cells constituting the clusters are round to oval shaped, with hard, large eosinophilic nucleoli. The clusters seem to resemble a bunch of grapes (c : Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 2** Cytological findings  
The loosely cohesive cells have abundant cytoplasm which has stained faintly light green, and most of the cells have an oval nucleus pushed to the periphery of the cell. In the cytoplasm of tumor cells constituting the clusters or in the areas surrounded by tumor cells, proteinaceous secretory material can be observed, which demonstrates metachromasia by Hema color<sup>®</sup> staining (a, b : Pap. staining,  $\times 100$  and c : Hema color<sup>®</sup> staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 3** Macroscopic findings of the left parotid gland tumor  
The tumor is white and well defined.

め、穿刺吸引細胞診が施行された。細胞学的には、悪性疑いと判定され、手術が予定されていたが、経過観察中に縮小したため、引き続き経過観察となった。その後、疼痛を生じ、再度穿刺吸引細胞診を施行、悪性との判定により、精査目的のため当院紹介受診となった。

### III. 細胞学的所見

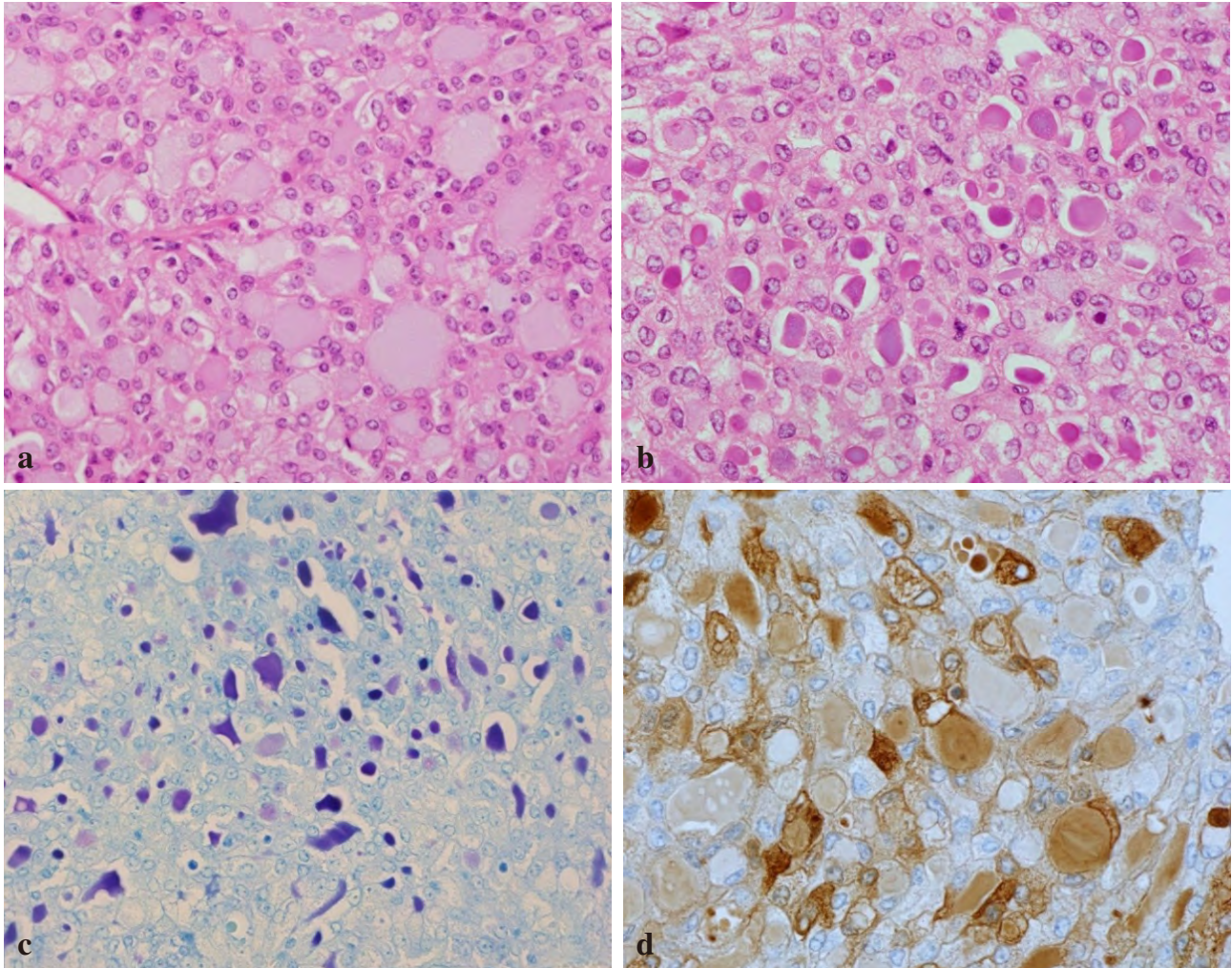
穿刺吸引細胞診標本には、血管結合織を芯とした大型の乳頭状集塊と、これらの集塊から解きほぐされる像がみられた (Photo. 1)。また、一部に疎な結合を呈する細胞が少

数認められ、背景には少数のマクロファージがみられた。乳頭状集塊を構成する細胞の核は円形から類円形で好酸性の大型核小体が認められた。集塊を構成する細胞質内あるいは複数の腫瘍細胞により囲まれる部に、蛋白性の貯留物質がみられた (Photo. 2)。貯留物質は場所によってその大きさや形状は異なり、癌細胞間のスリット状の部に一致して分泌物を貯留したものや、嚢胞を形成している部にも認められ多彩な形態を呈した。これらの集塊内には、核が偏在しパニコロウ染色で淡い桃色を呈する粘液を有した、いわゆる“葡萄の房状”集塊が認められた。また、疎な結合を呈する細胞は、ライトグリーンに淡染する豊富な細胞質を有し、多くの核は類円形で偏在していた。腫瘍細胞で囲まれた腺腔様内や細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下 ICL) に認められた淡桃色の貯留物質は Hema-color<sup>®</sup> 染色で異染性を呈した。これらの細胞の核異型度は低く、細胞質は空胞状、泡沫状であった。

### IV. 病理学的所見

摘出腫瘍の肉眼所見および組織所見：左拡大耳下腺全摘出術、左頸部郭清術、前外側大腿筋皮弁による再建術が行われた。摘出された腫瘍は、白色で境界明瞭であった (Photo. 3)。好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が充実性～小





**Photo. 4** Histological findings of the left parotid gland specimen  
 a : Tumor cells with eosinophilic cytoplasm are arranged in glandular lumen (HE staining, ×20).  
 b : Secretion is seen in glandular lumen (HE staining, ×20).  
 c : Secretion is metachromatic (Toluidine blue staining, ×20).  
 d : Secretion is positive for mammaglobin (Immunohistochemical staining, ×40).

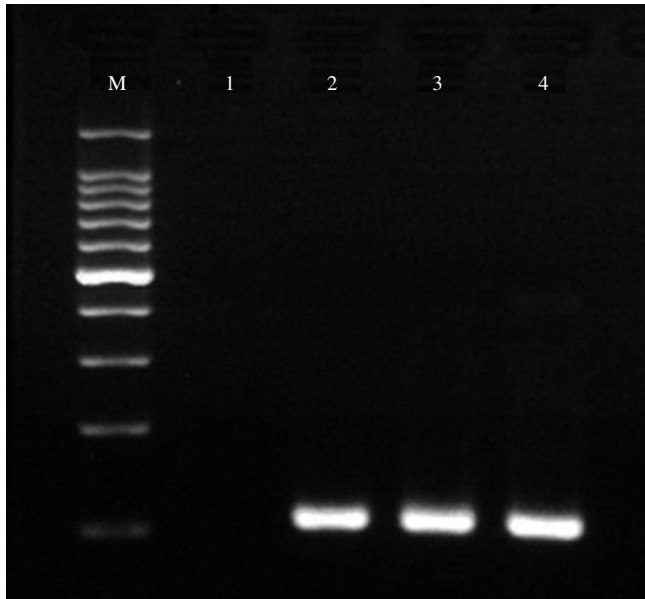
腺管状に増殖しており、腺腔内にはPAS反応陽性、アルシアンブルー染色陽性、トリジンブルー染色で異染性を示す好酸性～好塩基性の貯留物質が含まれていた (Photo. 4)。免疫組織化学的検索で腫瘍細胞は、mammaglobin, S-100蛋白陽性で、腫瘍細胞で囲まれた腺腔内の貯留物質やICLに一致してmammaglobin (Photo. 4), GCDFP-15が陽性を呈した。RT-PCR法では*ETV6-NTRK3*融合遺伝子が検出された (Photo. 5)。

## V. 考 察

唾液腺には組織学的に乳腺の分泌癌に類似した唾液腺癌が認められ、従来、腺房細胞癌 (微小嚢胞型, 乳頭嚢胞型), 低悪性度篩状嚢胞腺癌, 腺癌などに分類されていた。

その後、これらの腫瘍の一群にはt(12; 15)(p13; q25)による*ETV6-NTRK3*融合遺伝子が検出されるものが含まれ、当該腫瘍に対して2010年に、Skalovaら<sup>1)</sup>によってMASCという名称が提唱された。現在まで100例を超える報告があり、実際には腺房細胞癌よりも発生頻度が高いとする記載もある<sup>1)</sup>。MASCの確定診断には、RT-PCR法やFISH法による*ETV6-NTRK3*融合遺伝子の検出が必須であるが、免疫組織化学的にmammaglobin, S-100蛋白, vimentin, およびSTAT5aが陽性となり、診断の補助になる<sup>1)</sup>。ただし、この免疫組織化学的所見は多型低悪性度腺癌や腺様嚢胞癌でもみられることがあるため、診断にあたっては注意を要する<sup>1)</sup>。

病理・細胞学的に、Hirokawaら<sup>2)</sup>は2002年に乳腺原発の分泌癌と唾液腺の腺房細胞癌の形態が類似していること



**Photo. 5** Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (PCR) analysis for the detection of *ETV6-NTRK3* fusion gene transcripts  
 Lane M : Molecular marker. Lane 1 : Negative control.  
 Lanes 2, 3 : The present case sample positive for *ETV6-NTRK3*. Lane 4 : Positive control for *ETV6-NTRK3* gene transcript.

を報告している。乳癌で認められる分泌癌でも *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が腫瘍化に関与し、その細胞学的特徴は、背景は清明で粘液物質がみられ核は顆粒状クロマチンを有し、核異型はみられずライトグリーン好染性で豊富な細胞質と細胞質内空胞を有した葡萄の房状の集塊を示す<sup>3,4)</sup>。この点は MASC でも同様に細胞質内小腺腔 ICL を有した葡萄の房状の集塊が特徴としてみられる。本報告例においても Photo. 1 に示すように血管結合織を芯として ICL を有する細胞が集合性にみられ、葡萄の房状を呈する集塊として観察された。

MASC と鑑別すべき疾患としては、腺房細胞癌の微小嚢胞型、乳頭嚢胞型、低悪性度篩状嚢胞腺癌、腺癌などがあげられる。腺房細胞癌の乳頭嚢胞型の細胞学的特徴としては、ヘモジデリンを貪食したマクロファージを背景に、比較的均一な核を有する細胞が tomb 状に認められる<sup>5)</sup>。核クロマチンは粗で明瞭な核小体を有している。細胞質はライトグリーン好染性で、顆粒状や泡沫状を呈する<sup>6)</sup>。本例も背景にマクロファージがみられ、核は均一、細胞質はライトグリーン好染性で、顆粒状や泡沫状を呈していた点は、腺房細胞癌の乳頭嚢胞型に類似する所見であるが、細胞質内に Hema-color<sup>®</sup> 染色で異染性を示す貯留物質を認める点が異なっていた。Hema-color<sup>®</sup> 染色で異染性を呈する貯留物質は、他の腺房細胞癌では認められないため両者を鑑別する重要な手掛かりとなる所見と考えられた (Table 1)。

**Table 1** Cytological findings of differentiation from MASC and salivary gland tumors

	Reported MASC	Acinic cell carcinoma Microcystic pattern	Papillary-cystic pattern	Low-grade cribriform cystadenocarcinoma	Adenocarcinoma, NOS	This case
Background						
Macrophage	++	+++	++	+	-	++
Necrosis	-	-	-	-	+++	-
Appearance pattern						
Papillary	++	++	+++	+	+	++
Glandular formation	-	-	-	-	+	++
Scattered	+	+	++	+	+	+
Cytoplasm						
Light green densely stained	-	-	-	-	+	-
Presence of ICL	+++	-	-	-	+	+++
Giemza stain color	metachromasia (material in ICL)	blue violet	blue violet	reddish violet	blue	metachromasia (material in ICL)
Granular	+	++	+	vacuole	vacuole	+
Nucleus						
Morphology	round	round-oval	round-oval	round-oval	polymorphs	round-oval
Chromatin	faint	faint	faint	faint	dark	faint
Immunohistochemistry	Mammaglobin, GCDFP-15, STAT5a	Lysozyme, S-100	Lysozyme, S-100	S-100	CK AE1/AE3, CK7, CEA	Mammaglobin, GCDFP-15

MASC : mammary analogue secretory carcinoma

ICL : intracytoplasmic lumina



低悪性度篩状嚢胞腺癌の形態的特徴<sup>7)</sup>に関しては、腺房細胞癌と類似する点が多い。しかし腺房細胞癌でも述べたように細胞質内に Hema-color<sup>®</sup> 染色で異染性を示す貯留物質が認められない点が両者を鑑別する重要な所見と考えられた (Table 1)。

腺癌との鑑別点としては、出血壊死背景に核異型を呈する細胞が散在性あるいは重積性を示す集塊として出現し、多彩な細胞像を呈する点<sup>5)</sup>があげられる。また、腺癌と最も異なる点は、ICL や腺腔内に異染性を示す貯留物質が認められることで、MASC を診断する鍵になると考えられた。

今回、乳腺の分泌癌に類似した形態を示す耳下腺に発生した MASC の 1 例を経験したので細胞学的特徴について鑑別すべき疾患をあげて比較した。乳頭状構造を示す集塊や背景にライトグリーン淡染性で豊富な細胞質を有する核偏在した細胞が孤在性にみられたことから腺房細胞癌を考えたが、細胞質には ICL がみられ、ICL の中や細胞集塊内に染色で異染性を示す貯留物質がみられたことから腺癌を考え、組織型の推定が困難であった。腺房細胞癌と類似した形態をとりながらも異染性を示す分泌物を有する ICL や集塊内に貯留物質を有し、いわゆる“葡萄の房状”集塊がみられることが特徴であり、腺房細胞癌との鑑別点になると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2013 年 11 月、大阪) にて発表した。

謝辞 本研究の分子生物学的解析に際して支援していただいた長尾俊孝先生 (東京医科大学人体病理学講座) に深謝いたします。

## Abstract

**Background** : We report herein on a case of a mammary analogue secretory carcinoma in a parotid gland.

**Case** : A 60-year-old man noticed swelling of his left neck. Ultrasound imaging showed a left parotid gland mass 30 mm in diameter. Fine needle aspiration cytology was undertaken. Against the background of macrophages appeared a large papillary cluster. The cells constituting the clusters were round to oval shaped, and had large eosinophilic nucleoli. The loosely cohesive cells had abundant cytoplasm which

attained faintly light green, and most of the cells had a oval nucleus pushed to the periphery of the cell. In the cytoplasm of the tumor cells constituting the clusters or in the areas surrounded by tumor cells, proteinous secretory material, which showed metachromasia on Hema color<sup>®</sup> staining, was found. The parotid gland tumor was diagnosed as a mammary analogue secretory carcinoma (MASC).

**Conclusion** : The differentiation between an acinic cell carcinoma and an adenocarcinoma is difficult, but this parotid gland tumor was a rare histological type. When an acinic cell cancer-like cell is recognized, we recommend that careful cytological diagnosis is essential, taking MASC into consideration.

## 文 献

- 1) Skalova, A., Vanecek, T., Sima, R., Laco, J., Weinreb, I., Ordonez, B., et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene : a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 599-608.
- 2) Hirokawa, M., Sugihara, K., Sai, T., Monobe, Y., Kudo, H., Sano, N., et al. Secretory carcinoma of the breast : a tumor analogous to salivary gland acinic cell carcinoma? *Histopathology* 2002 ; 40 : 223-229.
- 3) Shinagawa, T., Tadokoro, M., Takeuchi, E., Oikawa, K., Kanasugi, K., Kataba, Y. Aspiration biopsy cytology of secretory carcinoma of the breast : a case report. *Acta Cytol* 1992 ; 36 : 189-193.
- 4) Shinagawa, T., Tadokoro, M., Kitamura, H., Mizuguchi, K., Kushima, M. Secretory carcinoma of the breast : correlation of aspiration cytology and Ali, S. Z. Acinic - cell carcinoma, papillary cystic variant : A diagnostic dilemma in salivary gland aspiration. *Diagn Cytopathol* 2002 ; 27 : 244-250.
- 5) 森永正二郎. 日本唾液腺学会編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京 : 金原出版 ; 2005. 128-129.
- 6) Sheyn, I., Yassin, R., Seiden, A., Nestok, B. R. Papillary cystic variant of acinic cell carcinoma of the salivary gland diagnosed by fine needle aspiration biopsy : a case report. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 1073-1076.
- 7) Ko, S. Y., Koo, S. J. Cytomorphological findings and histological correlation of low-grade cribriform cystadenocarcinoma of salivary gland in fine-needle aspiration : a case study. *The Korean J Pathol* 2013 ; 47 : 592-595.

## 症 例

術中胸水細胞診で診断に苦慮した  
胸腺原発非定型的カルチノイドの1例

今村 彰吾<sup>1)</sup> 小田澤由貴<sup>1)</sup> 小田 顕子<sup>1)</sup> 宮久 禎<sup>1)</sup>  
西山 尚子<sup>1,4)</sup> 田口 健一<sup>1,2)</sup> 西山 憲一<sup>2,3)</sup>

国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>,  
福岡赤十字病院病理診断科<sup>3)</sup>, 熊本大学医学部附属病院病理部<sup>4)</sup>

背景：洗浄胸水中に腫瘍細胞が出現し，小細胞癌との鑑別に苦慮した胸腺原発非定型的カルチノイドの1例を経験したので報告する。

症例：60歳代，男性．検診胸部X線で異常陰影を指摘され，他院CT検査で縦隔腫瘍疑いとなり当院紹介受診となった．開胸時胸水はなく肉眼的に明らかな播種はなかったが，胸腔内播種確認のため洗浄胸水細胞診が提出された．裸核様の細胞が重積性で結合の強い大小の立体集塊や，平面的で結合の弱い集塊が認められた．個々の細胞は小型で大小不同があり核形不整，核クロマチンは粗顆粒状であった．細胞診断は小細胞癌と他の神経内分泌腫瘍との鑑別に苦慮した．病理組織学的には小型の異型細胞の増殖がみられた．壊死像や，10高倍率視野で3~5個の核分裂像も認めた．免疫組織化学的に上皮系，神経系のマーカーが陽性となり最終病理診断は非定型的カルチノイドとされた．

結論：洗浄胸水にみられる腫瘍細胞が小細胞癌との鑑別に苦慮する際には，集塊の出現様式や核クロマチンパターンを詳細に観察することが重要である．

**Key words** : Thymic carcinoid, Atypical carcinoid, Pleural lavage cytology

## I. はじめに

胸腺原発の非定型的カルチノイドは全胸腺腫瘍の約7%とされ<sup>1)</sup>比較的まれな腫瘍である．また体腔液中に出現した例も少なく，他の腫瘍との鑑別が困難な場合がある．今回われわれは洗浄胸水中に腫瘍細胞が出現した非定型的カルチノイドの症例を経験したので報告する．

## II. 症 例

患者：60歳代，男性．

主訴，既往歴，家族歴：特記事項なし．

現病歴：検診胸部X線で異常陰影を指摘され，他院でのCT検査で縦隔腫瘍疑いとなり当院紹介受診となった．腫瘍マーカーはNSEが22.4 ng/ml (基準値≤16.3)とやや高

A case of a thymic atypical carcinoid diagnosed with intraoperative pleural lavage cytology

Shogo IMAMURA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yuki OTAZAWA<sup>1)</sup>, C. T., Akiko ODA<sup>1)</sup>, C. T., Tadashi MIYAHISA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Naoko NISHIYAMA<sup>1,4)</sup>, C. T., I. A. C., Kenichi TAGUCHI<sup>1,2)</sup>, M. D., Kenichi NISHIYAMA<sup>2,3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Fukuoka Red Cross Hospital

<sup>4)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kumamoto University Hospital

論文別刷請求先 〒811-1347 福岡市南区野多目3の1の1 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター統括診療部臨床検査科病理検査室 今村彰吾

平成27年9月29日受付

平成27年12月24日受理



Photo. 1 Computed tomography showing a mass in the right thorax

値であったが CEA, SCC, CYFRA, proGRP, CA15-3 はいずれも基準値内であった。免疫血清学的検査は抗アセチルコリンレセプター抗体、可溶性インターロイキン-2レセプター抗体がそれぞれ基準値内であった。

胸部 CT 検査では、前縦隔の右側に 6×5×3 cm 大の比較的均一に増強されるやや分葉状で境界明瞭な腫瘍を認めた (Photo. 1)。PET/CT でも腫瘍に一致して SUVmax9.2 の FDG 高集積を認め、胸腺腫または胸腺癌が疑われ、拡大胸腺摘出術が行われた。開胸時胸水はなく肉眼的に明らかな播種はなかったが、腫瘍が一部露出しているようにみえたため胸腔内播種確認のため洗浄胸水細胞診が提出された。

### III. 細胞学的所見

#### 1. 洗浄胸水細胞所見

炎症性背景に重積性のある大型の立体集塊や小集塊がみられた。これらの集塊は細胞密度が高く内部の細胞の観察は困難だった。また平面的で結合性の弱い集塊もみられた。細胞は小型で裸核様、大小不同があり核形は不整、クロマチンは粗顆粒状であった。少数だがロゼット様集塊や、索状配列を思わせるような集塊も認めた (Photo. 2)。核小体や核分裂像は明らかではなかった。以上の所見より小細胞癌を考えたが、特徴的な所見が少ないこと、特にギムザ染色の核クロマチンが粗いという点が一致しなかったため、細胞診断は陽性で malignant cells, suggestive of small cell carcinoma or neuroendocrine carcinoma とした。

#### 2. 組織提出時の捺印細胞所見

異型細胞は散在性に出現し集塊の形成はみられなかつ

た。核は類円形で核形不整があり粗大顆粒状のクロマチンで認められた。細胞質は淡染性・細顆粒状で細胞境界は不明瞭であった。洗浄胸水ではみられなかった核分裂像も小型であるが散見された (Photo. 3)。

### IV. 組織所見

摘出された胸腺腫瘍のマクロ像では胸腺に境界明瞭な腫瘍を認めた。断面はやや分葉状、乳白色で充実性であった (Photo. 4)。

組織の HE 染色像では小型の異型細胞が充実性、ロゼット様に密に増殖していた。壊死を伴う部分や、10 高倍率視野で 3~5 個の核分裂像も認めた (Photo. 5)。免疫染色では AE1/AE3, chromogranin A, synaptophysin (Photo. 6), CAM5.2, CD5, CD56 が陽性、LCA は陰性であった。以上の所見より最終病理診断は intermediate-grade neuroendocrine epithelial neoplasm (非定型のカルチノイド) となった。

### V. 経過

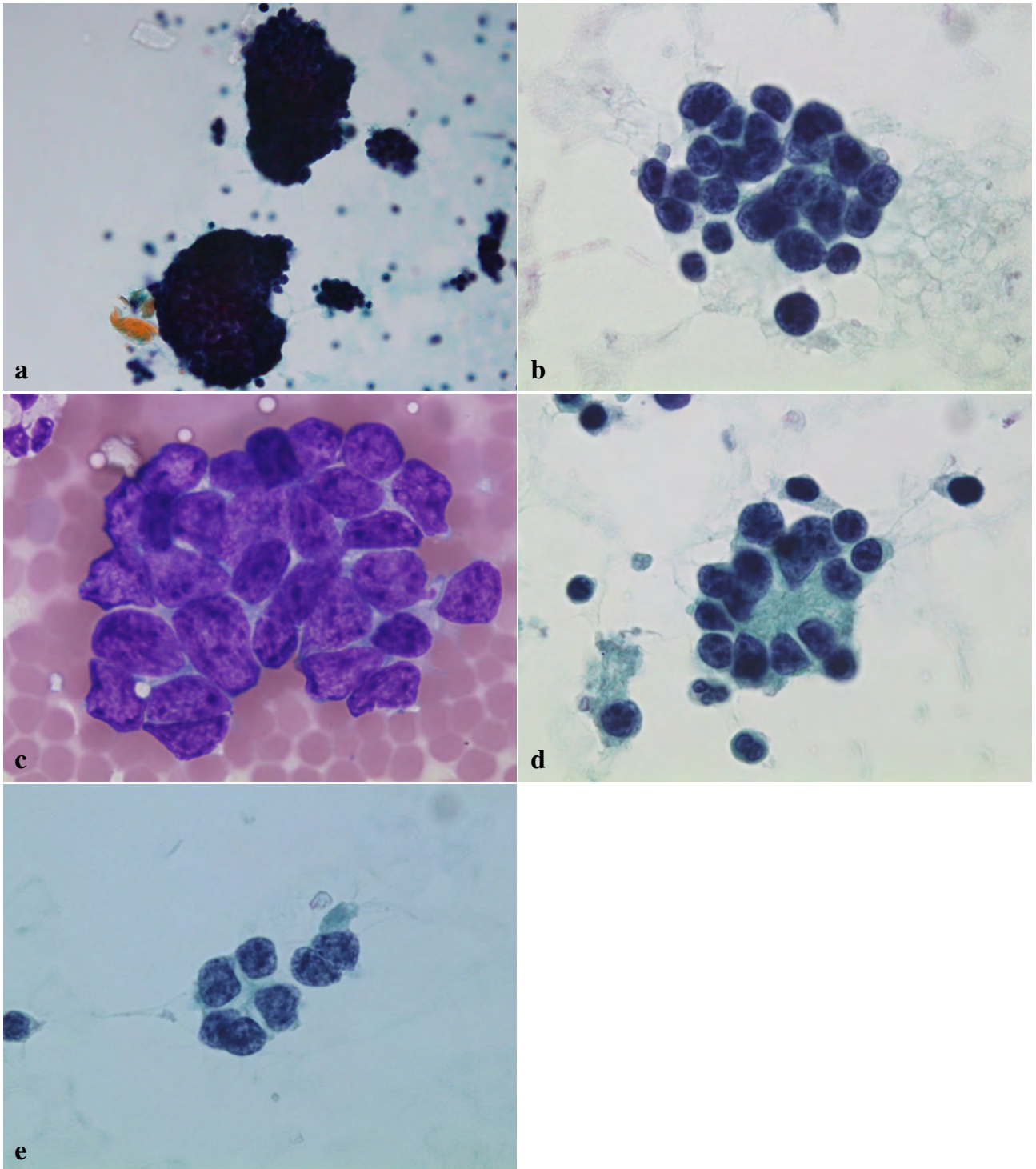
手術から 1 年後に PET/CT にて縦隔気管前および右鎖骨上リンパ節に再発を認め、化学放射線療法が施行された。術後 2 年目に右胸膜播種巣増大で PD となり緩和照射および化学療法を継続中であり、術後 3 年の時点で生存中である。

### VI. 考察

胸腺原発の非定型のカルチノイドは前縦隔腫瘍で、胸痛、咳嗽、呼吸苦など局所の症状で発症する。カルチノイド症候群を合併する症例は非常にまれである。異所性 ACTH 産生による Cushing 症候群は成人例の 17~30%、小児例の半数にみられる<sup>2)</sup>。治療では放射線や化学療法に感受性が低く手術による完全切除が求められる。5 年生存率は 84% と肺原発の 56% と比べ高い<sup>3)</sup>。

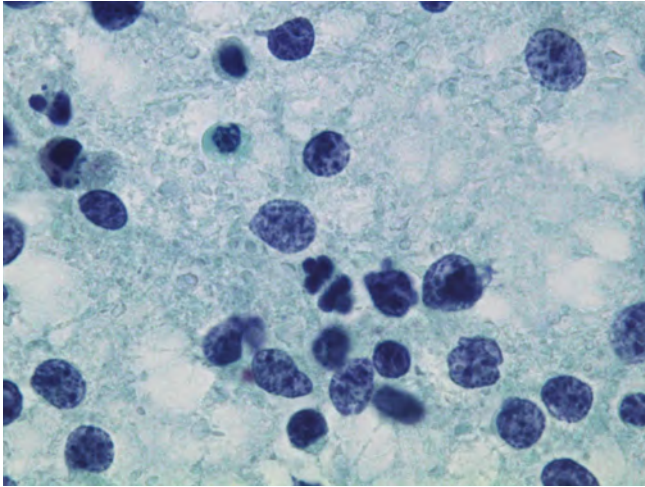
胸腺の神経内分泌腫瘍の病理組織亜型には Low-grade である定型のカルチノイド、Intermediate-grade である非定型のカルチノイド、High-grade である大細胞神経内分泌癌、小細胞癌がある。各グレードは壊死の有無や核分裂像の数によって分類されている<sup>3,4)</sup>。本邦では胸腺の神経内分泌腫瘍のほとんどが非定型のカルチノイドであり、小細胞癌の報告例はきわめて少ない<sup>5)</sup>。非定型のカルチノイドは組織学的には肺と同様であるとされ定型のカルチノイドに似て organoid pattern を示すが多形性が明らかで壊死を伴





**Photo. 2** Cytological findings of intraoperative pleural lavage cytology  
a : Small and large clusters are seen (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
b : Relatively loose clusters of atypical cells are seen, with scant cytoplasm and rough chromatin (Pap. staining,  $\times 100$ ).  
c : Rough chromatin is more clearly shown (Giemsa staining,  $\times 100$ ).  
d : Rosette-like arrangement (Pap. staining,  $\times 100$ ).  
e : Molding-like arrangement (Pap. staining,  $\times 100$ ).





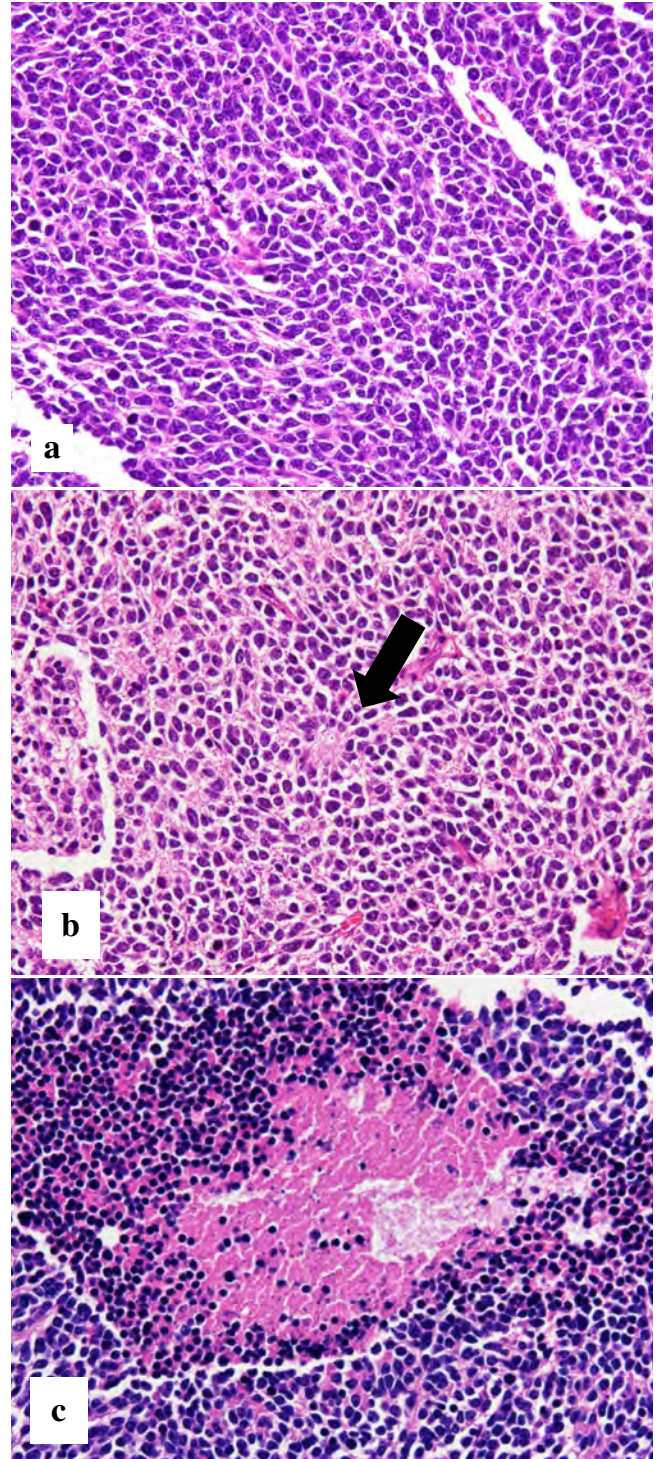
**Photo. 3** Cytological findings of the imprinted tumor. The tumor cells have coarse chromatin with pale-staining cytoplasm. Some mitoses are seen (Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 4** Macroscopic findings showing sharp demarcation and a milky-white color

い、10高倍率視野で2~10個の核分裂像を示し30%の症例で石灰化もみられる<sup>2)</sup>。有用な免疫染色としてカルチノイドで陽性となる synaptophysin, chromogranin Aのほか、 $\alpha$ -hCG,  $\beta$ -hCG, ACTHがあげられる<sup>5)</sup>。

胸腺の非定型的カルチノイドの体腔液の細胞像は集簇性・平面的に出現し核は類円形ないし楕円形、一部にクロマチン増加や高N/C比を呈する細胞で、核の大小不同や核形不整がみられ、明瞭な核小体を有する細胞が散見されるものや、LBC標本中で大型の“cannonball”と称されるよ

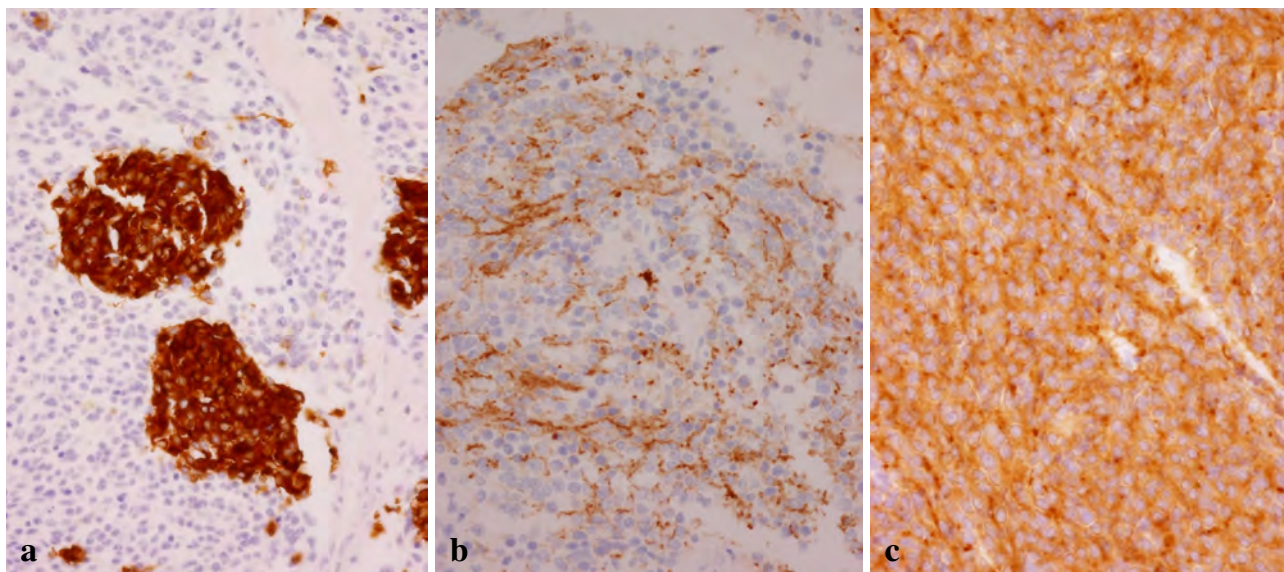


**Photo. 5** Histological features of a resected mediastinal tumor  
 a : Solid proliferation of small atypical cells is noted with scant cytoplasm (H. E. staining,  $\times 40$ ).  
 b : Rosette-like structure (H. E. staining,  $\times 40$ ).  
 c : Tumor containing necrosis (H. E. staining,  $\times 40$ ).

うな辺縁の円滑な球状の異型細胞の集塊が認められたとの報告もある<sup>6,7)</sup>。

患者は特に自覚症状はなく、ホルモン検査は行われてい





**Photo. 6** Immunohistochemical staining showing tumor cells positive for AE1/AE3 (a), Chromogranin A (b), Synaptophysin (c) (Immunohistochemical staining a-c, ×40).

**Table 1** Comparison of cytological feature in body fluid

Case	small cell carcinoma		
	Koss LG	Domagata-Kulawik J	Khalbuss WE
Back ground	inflammatory	inflammatory and mesothelial cells	
Cluster size	small and large clustering	small	small clustering pattern or single cell pattern, a large clustering pattern
Formation	rosette-like, molding-like	formation of short chain cell-in-cell configuration	cell molding nuclear molding
Cell diameter	small	small	smaller than in other samples
Nucleus	elongated, irregular	spherical, elongated	2 to 2.5 times the size of lymphocytes
Chromatin	coarse	markedly hyperchromatic	dark, poorly visible
Nucleoli	inconspicuous	absent	typical salt and pepper inconspicuous
Cytoplasm	scant	very scant	scant

ないものの Cushing 症候群などの内分泌腫瘍や副甲状腺腫瘍・腭ランゲルハンス島腫瘍・下垂体腫瘍等の既往歴や家族歴はなく MEN1 の合併は否定できると考えられる。

本症例の洗浄胸水標本に出現した細胞は捺印標本と比べいくつかの変化が認められた。1つめは高密度の細胞集塊の出現である。捺印では集塊形成は全くみられなかったので大きな違いである。2つめは核クロマチンの変性である。捺印では明瞭に確認できた粗大顆粒状のクロマチンも若干くすんだように見え不明瞭であった。小型のものや重積している細胞は核が濃染し観察不能であった。洗浄胸水中で鑑別に重要な分裂像がみられなかったのは捺印標本でも小型であったうえに、上記のように核クロマチンが変性し観察が困難になっていたためと考えられる。3つめは細胞質の減少である。捺印標本であれば不明瞭に背景に出現して

いた細胞質が洗浄胸水に出現することで核の周囲にわずかに確認できる状態となり、N/C 比の高い異型細胞にみえるようになった。以上のような変化が認められ本症例は小細胞癌との鑑別が困難となっていた。

小細胞癌では体腔液中において出現は少数であるが小型集塊あるいは孤立散在性や大型集塊でもみられ molding や数珠状の結合が特徴的な出現様式をとり、細胞は小型で類円形、クロマチンは著しく増量し黒色の salt & pepper 状で核小体は不明瞭、細胞質に乏しいとされている<sup>8-10)</sup>。

本症例では大小の集塊があり索状配列様の結合がみられたものの、はっきりした molding などの所見は認められなかった。また腫瘍細胞は小型で裸核様であったが核クロマチンは粗顆粒状、特にギムザ染色での核クロマチンパターンがより明瞭であった。小細胞癌では核クロマチンの所見



についてはあまり詳しく述べられてはいないが、ブラシ検体において細～顆粒状であることを考慮すればそれに準じたクロマチンパターンで出現することが推測され、粗顆粒状で出現した本症例との違いとなるのではないかと考えた。この点は実際の細胞診断の際にも小細胞癌以外を推測するきっかけともなりえた。以上の2点が両者を鑑別するうえで違いがあるのではないかと考えられる (Table 1)。

## VII. 結 語

術中胸水細胞診に出現した非定型的カルチノイドの1例を報告した。洗浄胸水にみられる腫瘍細胞が小細胞癌との鑑別に苦慮する際には、出現様式や核クロマチンパターンを詳細に観察することが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。  
本例は第54回日本臨床細胞学会総会にて発表した。

## Abstract

**Background** : Thymic primary atypical carcinoids are relatively rare tumor to be classified as an intermediate-grade neuroendocrine epithelial neoplasm. We report herein on a case of an atypical carcinoid that was difficult to distinguish from small cell carcinoma in the pleural lavage cytology.

**Case** : A 6×5×3 cm mass was found in the right mediastinum of a male in the sixties on chest computed tomography. Intraoperative pleural lavage cytology showed small and large clusters, and relatively loose clusters of atypical cells with scant cytoplasm and rough chromatin. Rosette-like and molding-like arrangement were also seen. According to these features, a small cell carcinoma or a neuroendocrine carcinoma was suspected. Histopathological study confirmed the diagnosis of an intermediate-grade neuroendocrine epithelial neoplasm (atypical carcinoid) in the thymus, by the presence of small amount of necrosis and

3-5mitoses per 2 mm<sup>2</sup> (10 HPF).

**Conclusion** : Careful observation of the cytological findings, such as the appearance of clusters and chromatin pattern are useful for the discrimination between an atypical carcinoid and a small cell carcinoma.

## 文 献

- 1) 呉 書林, 佐藤雅美, 遠藤千顯, 桜田 晃, 董 博鳴, 松村 輔二・ほか. 肺および胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. 日本呼吸器外科学会 2002 ; 16 (4) : 542-527.
- 2) 向井 清. 外科病理学 第4版. 深山正久, 眞鍋俊明, 向井清, 編. 胸腺の腫瘍. 東京 : 文光堂 ; 2006. 380-382.
- 3) Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., der Marx, A., Nicholson, A. G. (Eds.) : WHO Classification of Tumors of Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC : Lyon 2015.
- 4) 日本胸腺研究会. 臨床・病理 縦隔腫瘍取扱い規約 第1版. 東京 : 金原出版, 2009.
- 5) 比島恒和, 深山正久, 林 幸子. 胸腺癌, 胸腺内分泌腫瘍の病理. 病理と臨床 2002 ; 20 (6) : 587-592.
- 6) 長田憲和, 高橋憲太郎. 胸腺原発非定型的カルチノイドの一例. 日臨細胞会誌 1998 ; 37 : 75-78.
- 7) Cameron, S. E., Alsharif, M., McKeon, D., Pambuccian, S. E. Cytology of metastatic thymic well-differentiated neuroendocrine carcinoma (thymic carcinoid) in pleural fluid : Report of a case. Diagn Cytopathol 2008 ; 36 : 333-337.
- 8) Koss, L. G. Effusion in the presence of cancer. In : Diagnostic Cytology and Its Histopathological Bases. Philadelphia : JB Lippincott Company ; 1992. 982-984.
- 9) Domagata-Kulawik, J., Gornicka, B., Krenke, R., Mich, S., Chazan, R. The value of cytological diagnosis of small cell lung carcinoma. Pneumol Alergol Pol 2010 ; 73 : 203-210.
- 10) Khalbuss, W. E., Yang, H., Lian, Q., Elhosseiny, A., Pantanowitz, L., Monaco, S. E. The cytomorphic spectrum of small-cell carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma in body cavity effusion : A study of 68 cases. Cyto Journal 2011 ; 8 : 18.

## 症 例

## 腹水中にセルトリ細胞様腫瘍細胞および異所性成分由来の細胞を認めた進行セルトリ・ライディッヒ細胞腫の1例

重田 昌吾<sup>1)</sup> 徳永 英樹<sup>1)</sup> 辻 圭太<sup>1)</sup> 岡本 聡<sup>1)</sup>  
 新倉 仁<sup>1)</sup> 伊藤 潔<sup>2)</sup> 渡辺 みか<sup>3)</sup> 八重樫伸生<sup>1)</sup>

東北大学医学部産科学婦人科学分野<sup>1)</sup>, 東北大学災害科学国際研究所災害婦人科学分野<sup>2)</sup>, 東北大学病院病理部<sup>3)</sup>

**背景:** まれな卵巣腫瘍であるセルトリ・ライディッヒ細胞腫の多くは片側卵巣に限局する症例であり, 腹水細胞診陽性例の報告はわずかである. 腹水細胞診陽性であった進行セルトリ・ライディッヒ細胞腫の1例を経験したので細胞診所見を含め報告する.

**症例:** 症例は58歳, 女性. 下腹部痛および腹部膨満感を主訴に受診, 腹膜播種を伴う進行卵巣癌が疑われた. 両側付属器切除, 大網部分切除のみが行われた. 病理組織学的検索の結果, 異所性成分を伴うセルトリ・ライディッヒ細胞腫と診断された. 腹水細胞中にも異型の強いセルトリ細胞様腫瘍細胞および異所性成分由来の細胞が観察されたが, ライディッヒ細胞は明らかではなかった. 術後プレオマイシン, エトポシド, シスプラチン併用療法およびパクリタキセル単剤で全身化学療法が行われたが, いずれも奏功せず, 初回治療から約11ヵ月で永眠された.

**結論:** 細胞診において異型セルトリ細胞と上皮性悪性腫瘍細胞の鑑別は時に困難である. セルトリ細胞の存在に加え, 異所性成分由来の細胞やretiform様構造に着目して診断にあたるのが重要である. また, 細胞診においても免疫染色の所見が有用と考えられた.

**Key words :** Sertoli-Leydig cell tumor, Peritoneal cytology, Case report

## I. はじめに

セルトリ・ライディッヒ細胞腫 (Sertoli-Leydig cell tumor: 以下 SLCT) は, まれな卵巣性索間質性腫瘍の一つである. 比較的早期に発見されることが多く, 腹水細胞診陽性症例の頻度は低いため, その所見に言及した報告は検索しえたかぎりでは, 2報のみである<sup>1,2)</sup>. われわれは腹水中にセルトリ細胞が検出された進行 SLCT の1例を経験したので, 細胞診所見を含め報告する.

## II. 症 例

58歳, 女性, 3妊1産. 1ヵ月前より持続する下腹部痛および腹部膨満感を主訴に前医を受診した. 片側付属器に長径約15cmの腫瘤性病変が指摘され, 原発性卵巣癌を疑

An advanced Sertoli-Leydig cell tumor with positive peritoneal cytology—A case report—

Shogo SHIGETA<sup>1)</sup>, M. D., Hideki TOKUNAGA<sup>1)</sup>, M. D., Keita TSUJI<sup>1)</sup>, M. D., Satoshi OKAMOTO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hitoshi NIIKURA<sup>1)</sup>, M. D., Kiyoshi ITO<sup>2)</sup>, M. D., Mika WATANABE<sup>3)</sup>, M. D., Nobuo YAEGASHI<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine

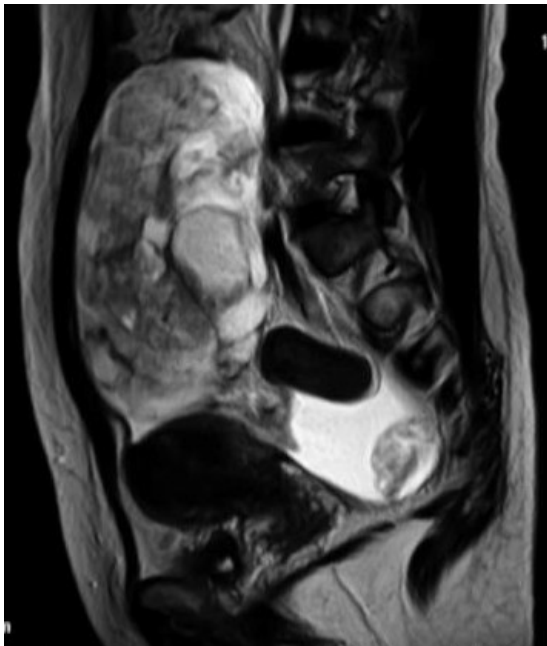
<sup>2)</sup>Department of Disaster Obstetrics and Gynecology, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Tohoku University Hospital

論文別刷請求先 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1の1 東北大学医学部産科学婦人科学分野 徳永英樹

平成27年4月24日受付

平成28年1月6日受理



**Fig. 1** Sagittal T2-weighted MRI image shows a large pelvic mass consisting of solid and cystic components.



**Photo. 1** Gross appearance of the tumor  
The tumor is mostly solid, yellowish and contains necrotic tissue.

われ当院紹介となった。

当院初診時の経膈超音波断層検査でも骨盤内に長径約16 cmの充実成分、嚢胞成分が混在した腫瘤が認められた。前医でのMagnetic Resonance Imaging (MRI) 画像をFig. 1に示す。骨盤から腹腔内にかけて約14×14×8 cmの不均一な造影効果を持った辺縁不整な充実性腫瘍が認められ、局在から右卵巢腫瘍が疑われた。ダグラス窩に播種と思われる腹膜の肥厚および腹水が認められた。Computed Tomographyでは明らかな遠隔転移病巣や異常なリンパ節腫大は認められなかった。

前医での腫瘍マーカーはCA125 858.4 U/ml, CA19-9 2.9 U/ml, 子宮腔部細胞診はNILM, 内膜細胞診は子宮ゾンデも挿入できず、実施不可能であった。

### III. 経 過

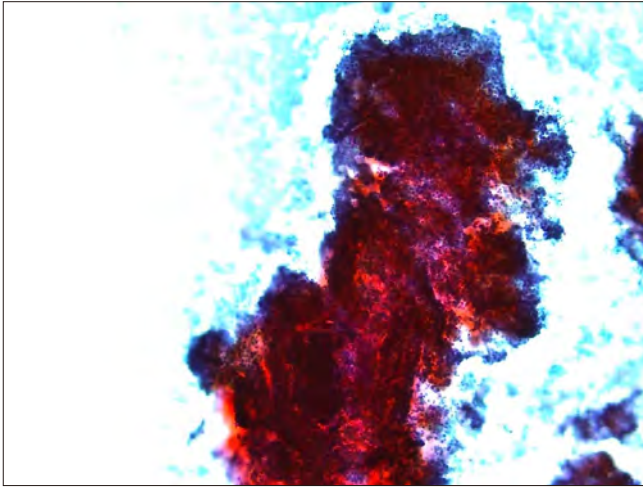
上皮性卵巢癌を疑い術中迅速診断を行った後に卵巢癌根治手術を行う方針とし、開腹手術を実施した。腹腔内に粘液性腹水が中等量貯留し、左卵巢由来の小児頭大充実性腫瘍を認めた。右卵巢にも母子頭大で同様の充実性腫瘍が存在した。左卵巢腫瘍の一部は被膜破綻していた。播種病巣がダグラス窩腹膜を中心に膀胱表面や大網にも存在した。完全切除は困難と判断し両側付属器切除および大網部分切除を実施した。手術時間は96分、出血量420gであった。

腫瘍組織の術中迅速病理診断では悪性腫瘍と考えられるが、上皮性か非上皮性かの鑑別は困難との報告であった。術後経過は順調で術後第8病日に退院となった。

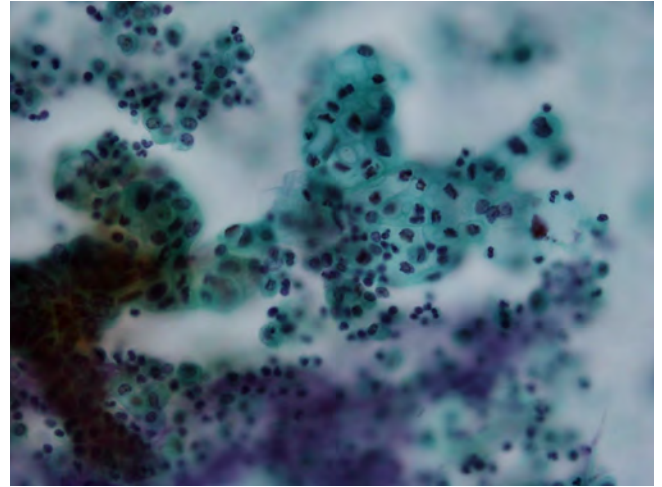
腫瘍は比較的表面平滑、断面は黄色調で壊死を伴っていた(Photo. 1)。術中採取した腹水細胞診の所見をPhoto. 2～4に示す。類円形の核をもち、N/C比が高く核分裂像、核形不整、大小不同等悪性腫瘍の特徴を示す細胞が乳頭状、篩状構造を呈して多数存在しており(Photo. 2)、淡明で広い細胞質をもった異型細胞も存在した(Photo. 3)。微細顆粒状クロマチンの増量や著明な好酸性核小体も認めた。一部の細胞に核内空胞や細胞質内粘液空胞を疑う所見を認めた(Photo. 4)。細胞集塊の形態からは漿液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌等の上皮性悪性腫瘍が推定された。

永久病理組織標本においては、増生した浮腫状間質を背景に、N/C比が高く核分裂像が目立つ未熟な細胞が充実性に増殖している部分(Photo. 5a)や篩状、乳頭腺管状の腺癌様構造を示す部分(Photo. 5b)を認めた。好酸性の広い胞体をもった多稜形細胞の集塊はライディッヒ細胞(Photo. 5c)と考えられた。充実性増殖を示す部分では高率に核分裂像が観察された(Photo. 5d)。比較的広い範囲でretiform様形態も確認された(Photo. 6)。さらに腸型粘液腺細胞や軟骨、骨といった異所性成分も存在した(Photo. 7)。類内膜腺癌や癌肉腫、未熟奇形腫等が鑑別に挙がるがいずれも非典型的であった。高分化SLCTで典型的なセルトリ管構造は認められなかったが、異所性成分やretiform様形態等SLCTを示唆する形態が存在すること、篩状、乳頭状構造を構成する細胞がセルトリ細胞様であること、未熟な細胞からなる箇所も分化の低いセルトリ細胞として説明可能であること、ライディッヒ細胞が存在することから

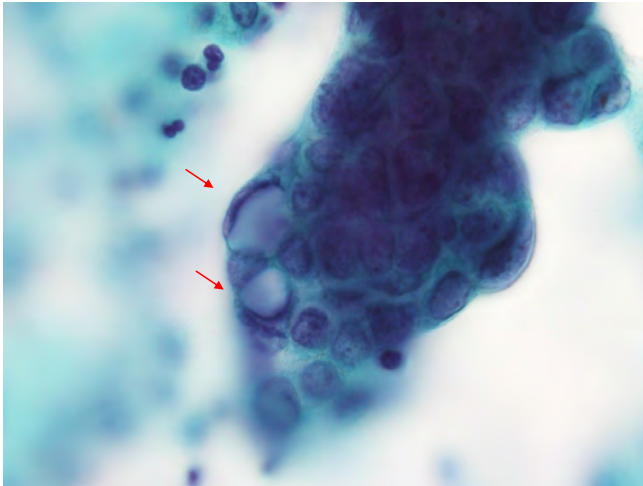




**Photo. 2** Cytology  
Atypical cells are clustered in papillary or cribriform pattern ( $\times 40$ ).



**Photo. 3** Cytology  
Atypical cells with large and clear cytoplasm are observed ( $\times 400$ ).



**Photo. 4** Cytology  
Arrows show the cells which are considered to contain intracellular mucin ( $\times 1000$ ).

Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous elements の可能性が最も強く考えられた。

診断確定のため免疫組織化学染色が追加施行された。alpha-inhibin, calretinin は未熟で充実性の部分も管腔構造部分も含め陽性であり, 性索間質性腫瘍が示唆された (Photo. 8, 9)。上皮様成分では AE1/AE3, EMA など上皮系マーカーが陽性であったが vimentin も部分的に陽性であった。Estrogen receptor, progesterone receptor とともに陰性, androgen receptor (AR) は局所的に陽性であった。さらに 3-beta HSD はほとんど陰性だが cytochrome B5 陽性, 17-beta HSD type 5 陽性であり (Photo. 10), AR 陽性とあわせ男性ホルモン産生能を有する腫瘍であることが示唆された。免疫染色も SLCT を支持する結果であり, 最終診

断は異所性成分を伴う中分化型セルトリ・ライディッヒ細胞腫, FIGO stage III c とした。

診断確定後, 腹水細胞診標本を再評価した。免疫染色で alpha-inhibin が部分的に陽性, calretinin 強陽性と組織診断に合致した。後方視的に再検討すると異型細胞集塊は病理組織標本中の篩状, 乳頭状構造や retiform 様形態と一致していることからセルトリ細胞と考えられた。細胞内粘液空胞様所見は異所性腸管上皮由来と推測された。腹水細胞診標本内にはライディッヒ細胞は認められなかった。

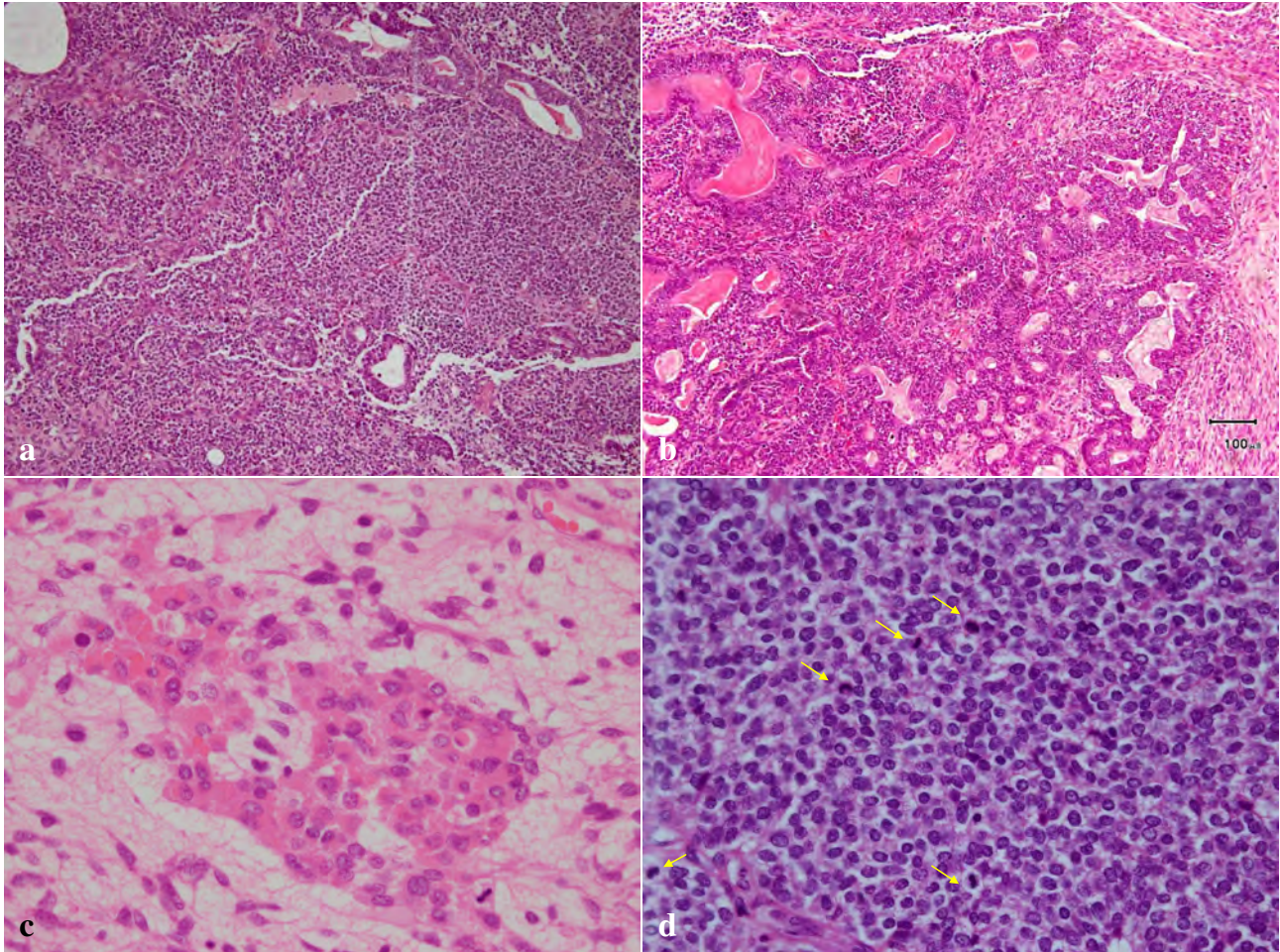
術後追加治療としてプレオマイシン, エトポシド, シスプラチン併用療法を開始したが, 3 コース終了後の画像評価で病変は増大していた。さらに化学療法により惹起された間質性肺炎を発症しステロイドパルス療法を行った。呼吸器専門医にコンサルトし間質性肺炎増悪リスクが比較的低いパクリタキセル単剤での化学療法を実施したが治療効果は得られず, 間質性肺炎が再増悪し入院加療を要した。化学療法の継続が困難であり, インフォームドコンセントの後に対症療法中心に加療した。腹腔内腫瘍の急激な増大による呼吸障害に伴い意識レベルが低下し, 治療開始より約 11 ヶ月で永眠された。

#### IV. 考 察

SLCT は性索間質性腫瘍の一つであり, 精巣発生の各段階の構造を模倣する<sup>3,4)</sup>。全卵巣腫瘍の約 0.2~0.5% を占めるまれな腫瘍であり<sup>5,6)</sup>, 症例報告以外の文献は少ない。検索するかぎり Young らが 207 例と最多症例数の報告を行っている<sup>3)</sup>。

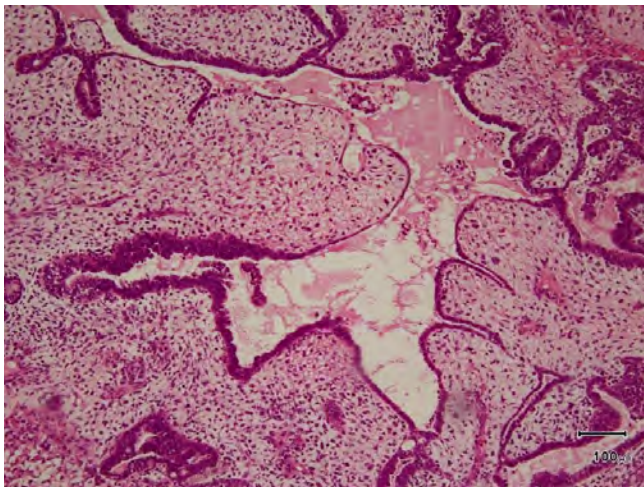
好発年齢は 20~30 歳代<sup>3,5)</sup>とされ, 多くは片側性で<sup>3,5)</sup>卵





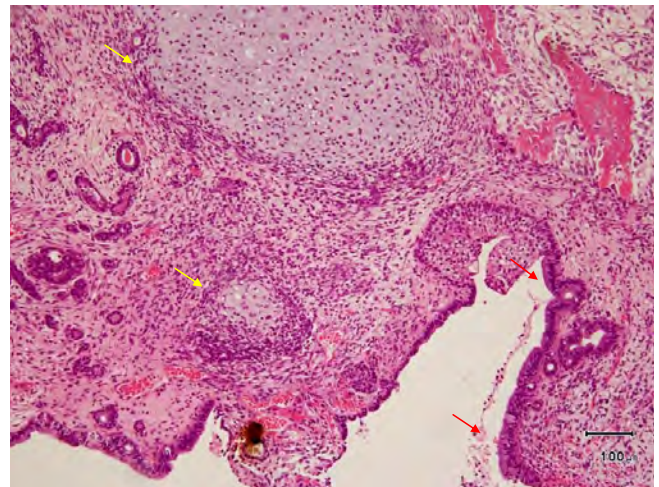
**Photo. 5** Histopathology of the tumor

Atypical tissues are composed of a poorly differentiated solid part (a) ( $\times 100$ ) and a cribriform structure that resembles an adenocarcinoma (b) ( $\times 100$ ). (c) Leydig cells appear in the stroma ( $\times 400$ ). (d) The mitotic rate is very high  $>20/10$  HPF ( $\times 400$ ). Arrows show mitotic cells.



**Photo. 6** Histopathology of the tumor

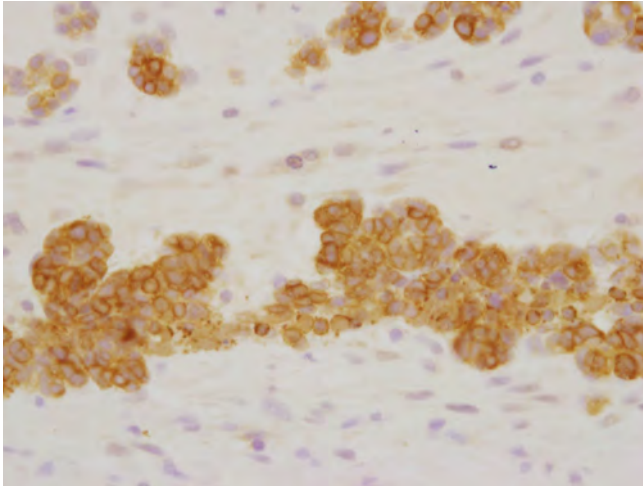
The picture shows a retiform pattern which is one of the characteristic findings of SLCT ( $\times 100$ ).



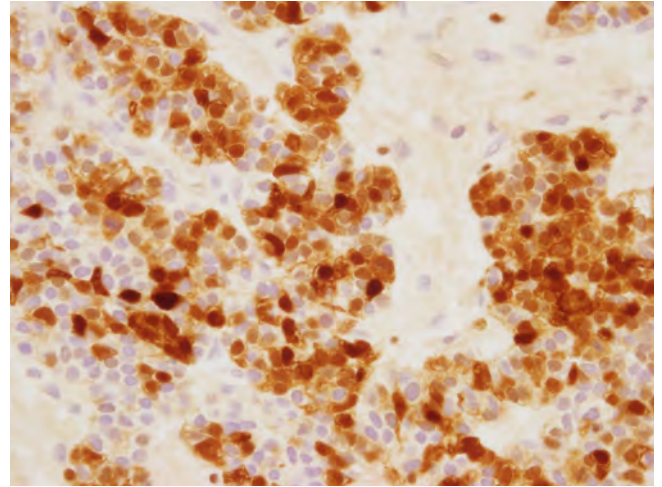
**Photo. 7** Histopathology of the tumor

Heterologous elements such as cartilage (yellow arrows) and intestinal epithelium (red arrows) are observed ( $\times 100$ ).

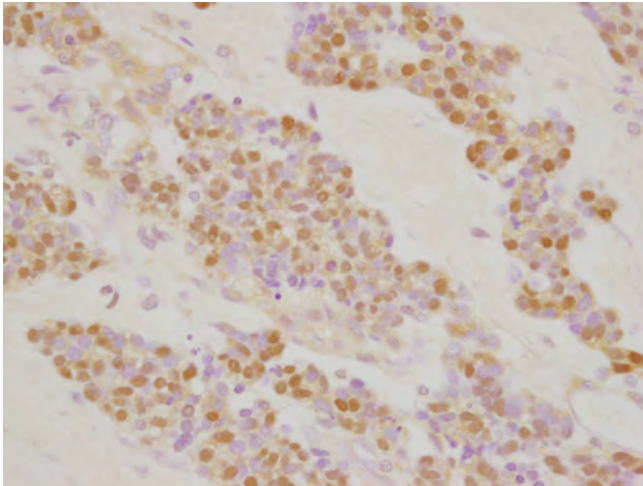




**Photo. 8** Immunohistochemistry specific for alpha-inhibin ( $\times 400$ )



**Photo. 9** Immunohistochemistry specific for calretinin ( $\times 400$ )



**Photo. 10** Immunohistochemistry specific for 17-beta HSD type 5 ( $\times 400$ )

巢に局限した腫瘍である<sup>3)</sup>。性ステロイド分泌腫瘍であるがアンドロゲン優位となることが多く、男性化徴候や無月経等の月経異常を高頻度に認める<sup>3,5)</sup>。一方、アンドロゲンと関連する症状を認めない症例もあり、少数ではエストロゲン優位な症状を呈する<sup>3,7)</sup>。

予後には進行期や分化度の他、SLCTに特徴的な構造の存在がかかわる<sup>3,5~7)</sup>。高分化型は一般に良性腫瘍に準じて、中分化～低分化型は悪性腫瘍に準じて扱われる<sup>3~5)</sup>。腸管上皮や骨軟骨組織、神経組織等の異所性成分が混在することがあり、未熟間葉系組織合併例は予後不良とされる<sup>8,9)</sup>。

中分化～低分化SLCTでは精巣網を模した構造であるretiform patternを伴うことがある。硝子化を伴った間質を

芯とする乳頭状構造を特徴とし、この存在も予後不良因子とされる<sup>3,6)</sup>。

SLCTでは顆粒膜細胞腫や卵黄嚢腫瘍、上皮性卵巣癌との鑑別に苦慮するケースが多く、免疫染色が診断の一助となる。alpha-inhibinやcalretininはSLCTを含む性索間質性腫瘍のマーカーであるが、上皮性卵巣腫瘍との鑑別において特異度が高いマーカーであることが示されている<sup>10,11)</sup>。

SLCTの腹水細胞診についての報告は検索しうるかぎり2例のみである。Valenteらが報告した中分化型SLCTの腹水細胞診では、セルトリ細胞由来のN/C比の高い細胞が集塊を形成しており、未熟な管状構造に由来する繊細なクロマチンをもった核と透明な細胞質をもった円形細胞が散在していた。また、nuclear grooveを伴う細胞の存在を指摘し性索間質組織由来の腫瘍を示唆する所見であると述べている。捺印細胞診で腸管系異所性成分由来の細胞も認められている<sup>1)</sup>。

Guoらはretiform patternを示した中分化SLCTの腹腔洗浄細胞診において、クロマチンに富んだ核を有する細胞質に乏しい小型細胞が集塊を形成する所見を示した。さらに一部で硝子化間質が1層の小細胞で取り囲まれた像が存在すること、cell blockでも硝子化を伴う間質を芯とした乳頭状構造が認められたことを報告し、retiform patternを反映したものと考察している<sup>2)</sup>。

中～低分化SLCTでは本症例同様に細胞診でも腺癌細胞との鑑別に苦慮するものと推測される。異所性成分やretiform patternに由来する細胞集団を見逃さないことが重要と考えられる。一方、自験例を含めライディッヒ細胞がみられた報告はなく、細胞診におけるライディッヒ細胞の意義については不明である。また捺印細胞診だがSLCTに対し免疫染色を行った症例報告があり、calretininは陽性、



inhibin 陰性であった<sup>12)</sup>。分化度等で inhibin 陰性となる場合もあると推察されるが、自験例の結果からも細胞診での鑑別に免疫染色は有用であることが示唆される。

## V. 結 語

腹水貯留を伴った進行 SLCT の 1 例を経験した。まれな疾患であり細胞診でも上皮性卵巣癌等との鑑別に苦慮するものと考えられるが、SLCT に特徴的な細胞像、組織像を念頭に観察することが重要である。特に進行卵巣癌の臨床では腹水細胞診所見に基づき術前化学療法を開始する症例が多数存在するため、臨床所見もあわせ SLCT が鑑別にあった場合には細胞診検体を用いた免疫染色も積極的に診断に活用すべきである。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

なお、本例は第 52 回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

## Abstract

**Background** : Sertoli-Leydig cell tumors (SLCTs) are a rare ovarian tumor usually localized in the unilateral ovary. There are few reports describing the positive cytological findings in the ascites. We report herein on a case of advanced SLCT with positive peritoneal cytology.

**Case** : A 58 year-old woman, 3 gravida, 1 para, visited a local hospital with lower abdominal pain and abdominal distention. A large pelvic mass was detected and the preoperative examination suggested advanced ovarian carcinoma with peritonitis carcinomatosa. Bilateral salpingo-oophorectomy and partial omentectomy were performed at our hospital. The pathological diagnosis was SLCT with heterologous elements. Besides atypical Sertoli cells, in peritoneal cytology, there were cells considered to be derived from heterologous elements but no obvious Leydig cells. The tumor was resistant to chemotherapy and the patient died of the disease about 11 months after surgery.

**Conclusion** : In cytology, it can be difficult to distinguish atypical Sertoli cells from epithelial ovarian cancer cells. The presence of the cells representing the heterologous element or retiform pattern may help differential diagnosis. Further, immunocytochemistry is considered to be useful.

## 文 献

- 1) Valente, P. T., Schantz, H. D., Edmonds, P. R., Hanjani, P. Peritoneal cytology of uncommon ovarian tumors. *Diagn Cytopathol* 1992 ; 8 : 98-106.
- 2) Guo, M., Lim, J. C., Wojcik, E. M. Pelvic washing cytology of ovarian Sertoli-Leydig-cell tumor with retiform pattern : a case report. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 28-30.
- 3) Young, R. H., Scully, R. E. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985 ; 9 : 543-569.
- 4) 本山 悌一. セルトリ・間質細胞腫瘍. 石倉 浩, 手島伸一, 編. 卵巣腫瘍病理アトラス. 東京 : 文光堂 ; 2004. 205-209.
- 5) Gui, T., Cao, D., Shen, K., Yang, J., Zhang, Y., Yu, Q., et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012 ; 127 : 384-389.
- 6) Talerman, A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (androblastoma) with retiform pattern. A clinicopathologic study. *Cancer* 1987 ; 60 : 3056-3064.
- 7) Roth, L. M., Anderson, M. C., Govan, A. D., Langley, F. A., Gowling, N. F., Woodcock, A. S. Sertoli-Leydig cell tumors : a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 1981 ; 48 : 187-197.
- 8) Young, R. H., Prat, J., Scully, R. E. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. I . Gastrointestinal epithelium and carcinoid : a clinicopathologic analysis of thirty-six cases. *Cancer* 1982 ; 50 : 2448-2456.
- 9) Prat, J., Young, R. H., Scully, R. E. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. II . Cartilage and skeletal muscle : a clinicopathologic analysis of twelve cases. *Cancer* 1982 ; 50 : 2465-2475.
- 10) Cathro, H. P., Stoler, M. H. The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors. *Hum Pathol* 2005 ; 36 : 195-201.
- 11) Movahedi-Lankarani, S., Kurman, R. J. Calretinin, a more sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms : an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1477-1483.
- 12) Soleimanpour, H., Shirian, S., Oryan, A., Daneshbod, K., Bagheri, N., Daneshbod, Y. Cytologic, immunocytologic, histopathologic and immunohistologic diagnosis of the poorly differentiated Sertoli-Leydig Cell tumor. *Acta Cytol* 2011 ; 55 : 382-386.

## 日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

## 1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

## 2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 3) 論文作成に際しては, プライバシー保護の観点も含め, ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告)ならびに臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 (平成 15 年 7 月 30 日, 平成 16 年 12 月 28 日全部改正, 平成 20 年 7 月 31 日全部改正) が遵守されていること。

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ (自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど) においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書 (様式 2) を添付すること。なお, 書式は <http://www.jacc.or.jp/member.html> からダウンロードし用いる。この様式 2 の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

## 3. 投稿形式

- 1) 原則として“電子投稿”とする。
- 2) 電子投稿の際には, 以下のサイトからアクセスする。  
<https://www.editorialmanager.com/jjacc/>

## 4. 執筆要項

## 1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかいを用いる。ただし, 固有名詞や一般に用いられている学術用語はそ

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

- (3) 度量衡単位は cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具および機械名, または疾患名, 学術的表現, 科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
- (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また, その略語を用いても良いが, はじめに完全な用語を書き, 以下に略語を用いることを明らかにする。

## 2) 原稿の書き方

原稿はワープロを用い, A4 判縦に横書きし, 1 行 25 字で 20 行を 1 枚におさめる。上下左右に 30 mm 程度の余白をとり, 左揃えとする。文字は 12 ポイント相当以上を用いるのが望ましい。

## 3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

なお, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

## 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

## (1) 構成

タイトルページ, 内容抄録, 索引用語 (key words), 本文, 利益相反状態の開示, 英文抄録, 文献, 写真, 図, 表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ (1 枚目) には, 当該論文における修正稿回数 (初回, 修正 1 など), 論文の種別 (原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題 (50 字以内), 著者名, 所属のほか論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

## (2) 著者

著者名は直接研究に携わった者のみに限定する。著者数は以下のとおりとし, それ以外の関係者は本文末に謝辞として表記されたい。

原著：10名以内  
 調査報告：8名以内  
 症例報告：8名以内  
 短報：5名以内  
 総説：1名を原則とする

## (3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

## (4) 索引用語

論文の内容を暗示する英語の単語 (Key words) を5語以内で表示する。原則として、第1語は対象、第2語は方法、第3語以下は内容を暗示する単語とする。

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology  
 肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review  
 喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,  
 Metastasis, Case report

## (5) 本文および枚数制限

## a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

## b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

## c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)、

図表は計1枚までとする。

写真2枚と図表1枚が入った場合の本文 (I. はじめに～) と文献は1,500字程度 (A4判3頁)

を目安とする。

## (6) 英文抄録

本文とは別紙に、表題の英訳およびローマ字つづりの著者名、所属の英文名、および抄録内容を記す。著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

医師：M. D. M. D., M. I. A. C. M. D., F. I. A. C.

歯科医師：D. D. S. とし、それ以外の称号あるいは資格は医師と同様に付記する。

臨床検査技師：M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C.などを記載する。抄録内容は英語で200語以内 (ただし表題、著者名、所属名はのぞく) とし、以下のような小見出しをつけてまとめる。

原著と調査報告：Objective, Study Design, Results, Conclusion

症例報告：Background, Case (または Cases), Conclusion

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

## (7) 文献

## a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

## b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

## c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献は Index Medicus に準ずる。参考として以下に例を記載する。

## 【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで6名まで表記し、6名をこえる場合はその後を“・ほか”、“et al”と略記する)。表題 (フルタイトルを記載)。雑誌名 発行年 (西暦)：巻：頁—頁。

## 【単行本の場合】

著者名、表題、発行地：発行所；発行年 (西暦)。なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、発行年、頁—頁。

他者の著作物の図表を論文で使用する場合は、原著者 (あるいは団体) より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明



する書類を添付する。

#### (8) 図・表・写真

- a. 図, 表は英文で作成する。写真, 図, 表は Photo, 1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する。
- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する。
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する。顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい。顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる。

#### 5) 特集論文の様式

一つのテーマのもとに数編の論文(原著ないし総説)から構成される。特集企画者は, 特集全体の表題(和文および英文)および特集の趣旨(前書きに相当)を1,200字以内にまとめる。原稿の体裁は原著・総説に準じる。

#### 6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので, 本誌掲載論文に関する意見, 本学会の運営や活動に関する意見, 臨床細胞学に関する意見を掲載する。ただし, 他に発表されていないものに限る。投稿は以下の所定の書式・手順による。

- (1) 表題は和文50字以内とする。表題に相当する英文も添える。

改行して本文を記述する。

末尾に著者名(資格も付記), 所属施設名, 同住所の和文および英文を各々別行に記す。著者は1名を原則とする。文献は文末に含めることができるが, 表・写真・図を用いることはできない。これらの全てを1,000字以内(A4判2頁以内)にまとめる。

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する。なお, 投稿内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある。

#### 7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる。

## 5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む。

## 6. 論文の審査

投稿論文は編集委員会での審査により採否を決定し, その結果を筆頭著者に通知する。審査にあたっては査読制をとる。原稿の組体裁, 割付は編集委員会に一任する。

## 7. 校 正

著者校正は原則として初校において行う。出版社から送付された校正は, 必ず3日以内に返送する。校正担当者が筆頭著者以外の時は, 校正の責任者と送り先を投稿時に明記する。校正では間違いを訂正する程度とし, 原稿にない加筆や訂正は行えない。

## 8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし, 超過頁の掲載料は著者負担とする。白黒写真製版代およびカラー写真印刷代は無料とするが, その他の図版費(図の製版代), 英文校正料, 別刷代は著者負担とする。また, 邦文論文の英文校正料と別刷代については半額免除とし, 英文論文の場合は図版費を含めて掲載料を免除する。

## 9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成22年9月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年3月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成27年3月一部改定)

#### 添付1 Acta Cytologica への投稿について

投稿規定は [www.karger.com/acy](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい。従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました。

添付2 以下の2項目は毎年1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

All authors of this journal including coauthors must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology.

### 2. Categories of articles published :

- 1) The categories of articles published in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, and *reader's voices*.
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), including privacy protection.
  - \* These guidelines appear in the first issue of the journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://www.jbcc.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

### 3. Submission style :

- 1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below. (<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>)

### 4. Instructions for manuscripts :

#### 1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc. ).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared using a word processor on vertical A4-size paper, with 25 characters per line and 20 lines per page. The top, bottom and side margins should be approximately 30 mm, and paragraphs left-justified. Twelve point or larger font size is preferable.

#### 3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for photographs for publication.

#### 4) Style of *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports* and *brief notes*.

- (1) Manuscript format

The parts of the manuscript are to be presented in the following order : Title page, abstract, key words, text, conflict of interest disclosure, English abstract, references, photographs, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. The number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note, etc.*), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

The abstract and key words are to be written on the second page. There should be a separation between the abstract and the start of the text.

## (2) Authors

Authors will be limited to persons directly involved in the research. The number of authors is to be as follows, and other persons involved should be mentioned in the *Acknowledgments* section at the end of the paper.

*Original articles* : no more than 10

*Investigation reports* : no more than 8

*Case reports* : no more than 8

*Brief notes* : no more than 5

*Review articles* : just one author, as a general rule

## (3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, except for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following.

*Original articles* and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

*Review articles* and *special articles* : headings are to be selected according to content.

## (4) Key words

No more than 5 key words indicative of the content of the paper are to be supplied. As a general rule, the first term usually indicates the subject, the second term, the method, the third term and beyond, the content.

[Titles followed by examples of appropriate key words in parentheses]

Examples of Key words :

– Gallbladder aspiration cytology — Cytological and histological findings in four cases of gallbladder cancer — (Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology)

– A review of hepatocellular carcinoma (Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review)

– A rare case of ovarian clear cell adenocarcinoma cells detected in sputum (Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum, Metastasis, Case report)

## (5) Text and page limitations

### a. *Original articles, review articles, and investigation reports* :

The manuscript should not exceed 10,000 characters (20 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 10 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

### b. *Case reports* :

The manuscript should not exceed 6,000 characters (12 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 5 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

### c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

No more than two photographs (or combinations of no more than two photographs) and one figure or table can be included.

If two pictures and one figure or table are included, text (I. Introduction ...) and references should be approximately 1,500 characters (3 pages of A4 size).

## (6) English abstract

An English translation of the title, authors' names in Roman letters, authors' affiliations in English, and English abstract should be given on a page separate from the text. The authors' degrees/qualifications are to be written after their names using the following abbreviations.



For physicians : MD ; MD, MIAC ; MD, FIAC.

For dentists : DDS, with other degrees or qualifications abbreviated the same as for physicians.

For clinical laboratory technologists : MT ; CT ; JSC ; CT, IAC ; CT, CMIAC ; CT, CFIAC.

The text of the abstract should not exceed 200 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

*Original articles* and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

Review articles : headings should be selected according to their content.

*Brief notes* : abstracts for brief notes should consist of no more than 100 words and no headings are to be used.

#### (7) References

- a. Only major references are to be listed.

*Original articles, special articles, and investigation reports* : no more than 30 titles

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 5 titles

*Review articles* : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.

- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 6 authors spelled out, with initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication ; Volume : Page numbers.

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Place of publication : Name of the publisher ; Year of

publication (If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, and the year of publication). Page numbers.

If figures and tables from another author's work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

#### (8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the photographs, figures and tables should be positioned in the text.
- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

#### 5) Style of *special articles*

*Special articles* are composed of several papers (*original articles* or *reviews*) on a single topic. The planners of *special articles* need to prepare the title of the whole special issue (in Japanese and English) and a synopsis (equivalent to an introduction) of no more than 1,200 characters. The style of *special articles* should be the same as for *original articles* and *review articles*.

#### 6) *Reader's voices*

Submissions which do not fit the above-described categories for scientific papers, including opinions on papers already published in the journal, the operation and activities of the Japanese Society and Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corre-

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

At the end of the text, the name (s) of author (s) (with the authors' qualifications), institutional affiliations and addresses should be written in Japanese and English on separate lines. As a general rule, there should be just one author. References can be added at the end, but no tables, pictures and figures. All of the above should be no more than 1,000 characters (no more than 2 pages of A4 size).

- (2) The editorial board will decide whether a submission will be published. If the Committee finds it necessary to also publish the opinion of a person referred to in the manuscript or a third party in regard to the content of the paper submitted, the Committee will request that the person concerned write it, and the two will be published together.

#### 7) English manuscripts

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed 10 pages.

A Japanese abstract should be provided, and figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

#### 5. Reprints :

When reprints are desired, the author should state the number of copies to be ordered when returning the first galley proof.

#### 6. Review of the manuscript :

Whether a manuscript submitted for publication will be accepted is determined by a review conducted by the editorial board, and the first author will be notified of the results. The referee system is used to conduct these reviews. The editorial board will be responsible for the layout and format used in printing the manuscript.

#### 7. Proofreading :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted.

Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

#### 8. Publishing fee :

Authors will be charged for space in excess of 4 printed pages. There will be no charge for the cost of printing black-and-white and color photographs. However, authors will be charged for plate making for figures other than photographs, English proofreading and reprints. In addition, half the charges for English proofreading and reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

#### 9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

#### Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website ([www.karger.com/acy](http://www.karger.com/acy)) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished.

#### Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

– Declaration of Helsinki

– Ethics Guidelines for Clinical Research

July 30, 2003

(Revised on December 28, 2004)

(Revised on July 31, 2008)

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 27 年～28 年)

委員長：竹島信宏  
 担当理事：井上 健 河原 栄 小西 登  
 委員：岡田真也 岡本三四郎 河内茂人 九島巳樹 清水 健 芹澤昭彦  
           寺井義人 富永英一郎 古田則行 星 利良 的田真紀 三上芳喜  
           室谷哲弥 矢納研二  
 幹事：松浦基樹  
 査読委員：秋葉 純 池田純一郎 板持広明 一迫 玲 伊藤以知郎 伊東英樹  
           伊藤 仁 今村好章 伊豫田明 岩成 治 岡部英俊 小野瀬亮  
           加来恒壽 片岡史夫 加藤良平 亀山香織 河合俊明 河原明彦  
           喜多恒和 北村隆司 清川貴子 金城 満 九島巳樹 工藤浩史  
           黒住昌史 小松京子 近藤英司 齋藤俊章 笹川寿之 笹島ゆう子  
           佐藤之俊 柴 光年 清水恵子 清水道生 白石泰三 杉山裕子  
           鈴木雅子 鈴木正人 関根浄治 高澤 豊 高橋健太郎 楯 真一  
           田中浩彦 田中尚武 田中良太 谷山清己 田畑 務 田丸淳一  
           辻村 亨 土屋真一 土岐尚之 内藤善哉 中泉明彦 中村直哉  
           中山富雄 長尾俊孝 則松良明 羽賀博典 畠山重春 服部 学  
           濱田哲夫 林 透 広岡保明 廣川満良 廣島健三 藤井多久磨  
           藤原 潔 細根 勝 前田一郎 増田しのぶ 松元 隆 丸田淳子  
           三浦弘之 三橋 暁 光谷俊幸 南口早智子 元井紀子 森下由紀雄  
           森園英智 森谷卓也 安田政実 山口 倫 横尾英明 横山良仁  
           吉見直己 米山剛一 若狭研一 若狭朋子 鷲谷清忠 渡辺 純

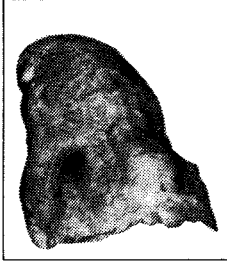
(50 音順)





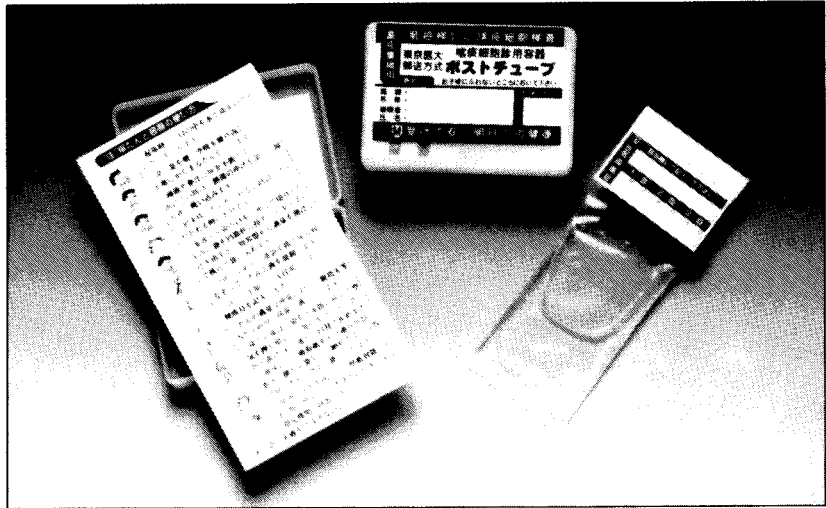
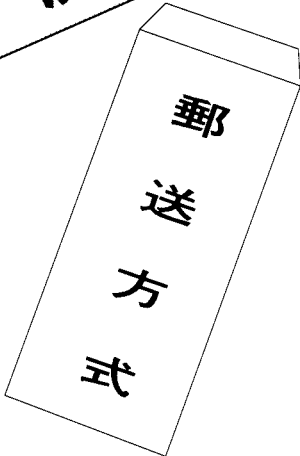


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

- 1 簡便な「ポスト投函」による郵送で、高い受診回収率が期待できます。
- 2 携帯便利な「ボックス型」で、「何時」でも「何処」でも「採痰」が可能です。
- 3 採痰後、「迅速かつ効率的」な「直接塗抹法」で高い処理能力を有し、検診に適しています。
- 4 保存液は、「細胞の形態保存」「染色性」に十分な配慮がされています。
- 5 検鏡下で、「生痰と同様な所見」が得られ、検索が容易です。
- 6 蓄痰法で、特に肺門部癌の「陽性率80%」以上の検出率です。

本品は、東京医科大学早田 義博名誉教授、加藤 治文名誉教授のご指導で作製しました。50%エタノール、2%カーボックス、0.5%チモール、生食水を保存液とした「郵送方式を特長」とし、肺がんの早期発見を目的とした喀痰細胞診専用容器です。

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メディカルケアセンター

〒340-0017 埼玉県草加市吉町5丁目11番8号 ☎048-927-3628

推薦 東京医科大学外科学教室